

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料 No	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
023	動物体内における運命			<p>投与した ^{14}C-ブタクロールの 95%が排泄物中に回収され、投与量および性別による相違は見られなかった。主要な排泄経路は、尿中であり、低用量で投与量の 56.85%、高用量で 59.88%、低用量及び高用量の平均で 58.4%が尿中に回収された。また糞中への排泄は低用量で 39.03%、高用量で 34.71%、低用量及び高用量の平均で約 37%であった。全血中からの排泄半減期は 13.83 時間と推定され、尿中排泄における全般的排泄半減期は 14.6 時間であった。</p>	(1984年)	IX-55
024	動物体内における運命			<p>投与されたブタクロールの約 60%が尿中に、残りの約 40%は糞中に認められ、主要排泄経路は、尿中であった。尿中及び糞中への排泄は、それぞれ投与後 48~72 時間及び 72~96 時間で実質的に完了し、投与 7 日後の総回収率は、高用量群及び低用量群動物で、それぞれ $99.5\pm 6.9\%$ 及び $100.9\pm 3.9\%$ であった。 排泄半減期は、18.17 時間から 31.16 時間の範囲であり、平均 21.32 ± 3.6 時間であった。 5種の尿中の主要代謝物(2)、(3)、(4)、(5)、(15)を同定した。そのうち、主要代謝物は(2)であった。 ラットとサルでは、ブタクロールの排泄及び代謝が極めて異なっていた。</p>	(1986年)	IX-59
025	動物体内における運命			<p>ラットの 3 種の全系統及び CD-1 マウスにおいて、ブタクロールの主排泄経路は糞であることを示していたが、排泄パターンには種差が認められた。ラットの系統間では L-E 系ラットの尿には最も低い割合で、そして糞には最も高い割合で排泄された。 投与 24 時間後のラットにおけるブタクロール及びその代謝物の組織分布データから、主要な局在化部位は腸内容物であり、肝臓、心臓、肺、脾臓及び腎臓のような血液循環の高い組織であった。また包皮腺、骨髄、口腔内膜、胃内膜及び毛包についても局在化が認められた。F-344 系ラットでは S-D 系及び L-E 系ラットに比べ、この組織に関連して放射能のレベルがやや高かった。系統及び 2 用量間で他には顕著な違いは認められなかった。 全身オートラジオグラフィデータにより、投与 24 時間後にラットの 3 種の全ての系統で放射能が明らかに鼻部に局在化していることが証明された。ラットの系統間の比較では F-344 系ラットでやや高い局在化が見られ、その他の組織でも同様に他の系統のラットよりも全般的に高いレベルであった。ラットに比べて CD-1 系マウスでは、いずれの投与用量と調査時点においても鼻部への局在化を示す明白な証拠は認められなかった。</p>	(1992年)	IX-65

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料 No	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																		
123	動物体内における運命			<p>低用量群では投与量の 40.27~42.51 %、高用量群では 34.02~41.31%が尿中、組織及びカーカス中に回収された。また、投与後 48 時間で低用量群では投与量の 43.78~48.05%、高用量群では投与量の 14.59~19.67%が胆汁中に回収された。以上のことから、低用量群で 84~91%、高用量群 54~56%が吸収されたと推定される。</p> <p>血液中には、放射能は主として細胞成分と結合していた。低用量群においては、72 時間の屠殺時期に投与量の 5.0~6.4%、高用量群では、96 時間の屠殺時期に投与量の 3.3~3.7%が血液中に残っていた。各種パラメータを下表に示した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメータ</th> <th colspan="2">低用量群</th> <th colspan="2">高用量群</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max}(hr)</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>32</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2α}(hr)</td> <td>5.5</td> <td>5.8</td> <td>9.1</td> <td>12.2</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2β}(hr)</td> <td>64.3</td> <td>101</td> <td>79.4</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>変曲点 (hr)</td> <td>22.1</td> <td>25.8</td> <td>51.8</td> <td>57.7</td> </tr> <tr> <td>AUC (ng·hr/L)</td> <td>21.74</td> <td>26.77</td> <td>3592.7</td> <td>582.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>屠殺時期に動物体内に残っている放射能の大部分は血液に由来し、低濃度の放射能が灌流性の高い臓器(肝臓、腎臓、肺、心臓及び脾臓)、及び副腎、甲状腺、骨髄、卵巣、鼻甲介と膀胱に含まれていた。最後の屠殺時期(低用量 96 時間、高用量 72 時間)において投与量の 1%を超える放射能を含んでいたのは、血液のみであった。</p> <p>全身オートラジオグラフィのデータから、低濃度の放射能が甲状腺、唾液腺、副腎、心臓、膀胱、胃の内縁、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、包皮腺、筋肉、骨髄、脳、脊髄などに認められ、過去の試験における観察結果と一貫して、ブタクロールの鼻甲介における局在化も認められた。</p> <p>投与後 72 時間までに、低用量群においては、投与量の 55.6~57.3%が糞中に排泄され、尿中には 35.0~36.1%が排泄された。高用量群動物においては、49.4~60.7%が糞中に排泄され、尿中には 27.4~36.0%が排泄された。低用量群では、投与量の 90%以上が 48 時間以内に排泄され、排泄は急速であった。</p> <p>のほか 36 種類の代謝物を同定した。主要代謝物としては、 (15) (尿中に 4.63%)、 (18) (尿中に 5.12%-4.60%)、 (55) (胆汁中に 5.79%-6.68%)、及び (10) (糞中で 4.19%)があった。その他の主要な代謝物は (46) (胆汁中で 3.94%)、 (23) (尿中に 2.60-3.33%)、及び (4) (胆汁中に 2.86%-2.09%)があった。</p> <p>胆汁中に 20 種、尿中に 12 種、糞中に 3 種及び肝臓中に 8 種の代謝物を同定した。同定された代謝物は、以前に実施した代謝試験から推定した代謝経路と一貫していた。</p>	パラメータ	低用量群		高用量群		雄	雌	雄	雌	C _{max} (hr)	8	11	32	33	t _{1/2α} (hr)	5.5	5.8	9.1	12.2	t _{1/2β} (hr)	64.3	101	79.4	115	変曲点 (hr)	22.1	25.8	51.8	57.7	AUC (ng·hr/L)	21.74	26.77	3592.7	582.6	(1988 年)	IX-69
パラメータ	低用量群		高用量群																																					
	雄	雌	雄	雌																																				
C _{max} (hr)	8	11	32	33																																				
t _{1/2α} (hr)	5.5	5.8	9.1	12.2																																				
t _{1/2β} (hr)	64.3	101	79.4	115																																				
変曲点 (hr)	22.1	25.8	51.8	57.7																																				
AUC (ng·hr/L)	21.74	26.77	3592.7	582.6																																				

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料 No	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
972	動物体内における運命			30分のインキュベーションにより、放射能はラットのヘモグロビン画分にはマウスとサルと比較して約4~5倍、ヒトと比較して約10倍であった。 24時間インキュベーションした場合は、ラットの可溶性ヘモグロビンには放射能の65~78%が結合していたのに対し、マウス、サル及びヒトにおいては、それぞれ13%、17~29%及び10%という結果が得られた。 従って、ラットのヘモグロビンは、ブタクロールに対する反応性において、他の供試動物種に比べ、独特な性質を有する。	(1985年)	IX-97
187	植物体内における運命	水稻(米国 Blue-bell 種)	吸収・分布・代謝 供試標識化合物: ¹³ C- ¹⁴ C-標識ブタクロールの混合物 試験方法: 湛水土壌に1.12 kg/ha 相当量で処理	収穫時の稲植物体中に検出された放射能は、処理量に対し、茎葉部で5.59%(9.87ppm)、種実部で0.07%(0.82ppm)であり、可食部への代謝物の移行がほとんどないことを示していた。 茎葉部に9種の代謝物が同定定量された。同定された代謝物中最も含有量の多かったのは(25)(茎葉部含有放射能の12.14%)、(34)(7.24%)、(20)(6.11%)、(19)(4.10%)であった。種実部(玄米)に4種が同定され、最も含有量が多かった代謝物は(20)で種実部(玄米)(含有放射能の13.58%)、次いで(19)(5.37%)、配糖体(35)(2.18%)であった。 主要な代謝過程として、 と また 代謝物の生成が示唆された。	(1979年)	IX-99
182	植物体内における運命	水稻(中粒種 M-202/ジャポニカ種)	吸収・分布・代謝 供試標識化合物: ¹³ C- ¹⁴ C-標識ブタクロールの混合物 試験方法: 湛水土壌に1.5kg/ha 相当量で処理	収穫時の残留放射能は、根(2.286ppm)が最も高く、次いで、初がら(1.93ppm)、稲わら(1.002ppm)及び玄米(0.125ppm)で玄米への移行性は非常に低かった。 玄米中には、40~50種類の低濃度の代謝物が存在したが、いずれも0.005ppm以下の濃度であった。 主要な代謝物6種(11)、(13)、(18)、(19)、(20)、(27)を同定した。 分解操作で取り出された結合型残留物の量は少なく、緩衝液抽出、デンプン消化、蛋白消化及びペクチン抽出で TRR の1.1、3.1、5.2、1.7%に過ぎなかった。また、玄米中のブタクロール由来結合型残留物のおよそ88%が天然物に結合していることが分析で確認された。	(1998年)	IX-110
参考資料	代謝物の作物残留	玄米及び稲ワラ	32%乳剤:500mL/10a 処理 収穫時の玄米と稲ワラ中の代謝物を として分析	玄米中の(21)濃度は定量限界(0.01ppm)以下であり、稲ワラ中では最大0.1ppm 検出された。	JFRL/ 化学分析コンサルタント	IX-119

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料 No	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
14-5 [GLP 対応]	土壌中における 好気的湛 水土壌中 運命	日本の 水田土壌 (軽埴土)	土壌代謝 供試標識化合物: - ¹⁴ C-標識ブタクロール 試験方法: 湛水土壌に 10.0g a.i./a で処 理し暗所下、25±2℃の条件 下で 18 日間予備インキューベ ーション	ブタクロールは、培養時間の経過とともに減少し、処理 181 日後で 10.8 %になった。主要代謝物は、(9)で処理 181 日後に最大の 17.6%が生成し、(26)が処理 90 日後に最大 8.1%、(28)が処理 181 日後に最大 1.6%が検出された。 ブタクロール分解の DT50 及び DT90 はそれぞれ 58.6 日、194.7 日であった。 ブタクロールは、主に(9)へ代謝され、他に(26)、(28)へ代謝された。また、これらの代謝物は更に代謝物へ分解されることが示唆された。	NCI/ BSR (2006年)	IX- 120
11-11	土壌および環境中における 運命 好気的及び嫌氣的 土壌中運命	Ray 微砂壤土 Spinks 砂壤土	土壌代謝 供試標識化合物: - ¹³ C-/ - ¹⁴ C -標識ブタクロールの混合物 好気的條件での代謝 試験方法: 圃場容水量の 75%土壌を暗 所、25℃で 10 週間培養 嫌氣的條件での代謝 試験方法: 湛水土壌を 25℃で6週間静 置培養	好気的および嫌氣的条件下の土壌中で、代謝は急速に進み、半減期は 2~3 週間であった。代謝物は 20 種類あり、そのうち(26),(28),(25),(30),(32),(34)の 6 種類が同定されたが、どれも微量であった。	MAPC (1978年)	IX- 125
11-10	土壌中における 運命			滅菌土壌よりも非滅菌土壌でのブタクロールの回収率は明らかに低く、土壌微生物により急速に代謝分解されることが示された。 大部分の菌で代謝分解が進み、特に <i>Mucor</i> 属の菌で代謝分解能が高かった。 主要な代謝経路は により(14)が生成され、それに続いて (36)が生成、あるいは により(33)が生成され、さら に(21)に分解される経路が考えられ、また、 と が同時に進行して(27)を生成する経路と により(31)を生成する経 路があると考察された。	(1978年)	IX- 128
11-12	土壌中における 運命			ブタクロールは急速に分解し、6 日後には 37%に減少した。主要な代謝物として(26)、(9)、(11)が同定され、処理 28 日後には、それぞれ 29、2.6、2.1%であった。	(1979年)	IX- 134
11-13	土壌中における 運命			滅菌条件下においては分解されないが、非滅菌土壌においては著しい分解が認められ、30 日間で未分解は 6%であった。	(1979年)	IX- 136

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料 No	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
14-1	水中運命試験 加水分解運命	蒸留水	加水分解 供試標識化合物: - ¹⁴ C-標識ブタクロール 試験方法: pH3、6、9の緩衝液に5ppmで添加し25°C暗所で0、1、2、3、4週インキュベーション	ブタクロールの化学的加水分解は、無視できる程度であった。	MAPC (1978年)	IX-138
14-2	水中運命試験 加水分解運命	蒸留水	加水分解 供試標識化合物: - ¹⁴ C-標識ブタクロール 試験方法:pH3、6及び9の緩衝溶液中43~44°Cで28日間インキュベーション	pH6緩衝液では、加水分解は認められなかった。pH3では、88%のブタクロールが回収され、加水分解生成物として(14)及び(28)が生成した。pH9では、ブタクロールが90%回収され、(28)が加水分解生成物として生成した。	MAPC (1979年)	IX-139
14-6 [GLP対応]	水中運命試験 水中光分解運命	蒸留水及び河川水	水中光分解 供試標識化合物: ¹⁴ C-標識ブタクロール 試験方法: 425W/m ² (測定波長範囲300nm~800nm)の光で25±2°C、7日間インキュベーション	ブタクロールは時間経過とともに減少した。推定半減期(カッコ内は太陽光換算)は蒸留水で17.2(74.1)日、河川水で15.4(66.4)日であった。主な分解生成物は(28)(7日で蒸留水では4.9%、河川水では3.6%)であった。他に処理放射能の10%を超える主要な分解物は検出されなかった。	NCI/BSR (2005年)	IX-141
14-3	水中運命試験 水中光分解運命			ブタクロールは極めてゆるやかに光分解する(48時間で9%)。2%アセトン存在下では、ブタクロールの光分解半減期は20時間で、約20種の光分解生成物が検出された。主な光分解生成物は、(28)、(14)、(26)であった。	MAPC (1978年)	IX-146
14-4	水中運命試験 光分解運命			4日間の照射後ブタクロールが55%存在し、分解物として(14)、(26)、(28)、(29)、(63)が微量生成した。		IX-148
				サンランプ照射3日後で86%のブタクロールが回収され、微量の分解生成物(14)、(63)が生成した。	(1979年)	
14-5	水中運命試験 好気的水中運命			32日後にブタクロールの95%が回収され微量の(9)(2.8%)が生成した。	(1979年)	IX-151

<代謝分解試験一覧表(続き)>

資料 No	試験の種類	供試動物等	試験項目 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁	
14-1	土壌吸着性試験	日本の水田土壌	土壌吸着 供試化合物: 非標識ブタクロール 試験方法: 4種の土壌にブタクロール/塩化カルシウム溶液を加え 25±1℃で24時間攪拌	4種類の日本の水田土壌にブタクロールは強力に吸着され、 $K_{r^{adsoc}}$ は 1330~4429 であった。	JFRL (1990年)	IX-153	
14-2	土壌吸着性試験	Ray 微砂壤土 Drummer 埴壤土 Lintonia 砂壤土 Spinks 砂壤土	土壌吸着 供試標識化合物: - ¹⁴ C-標識ブタクロール 試験方法:4種の土壌と 25℃で24時間振盪	吸着係数は、土壌中有機物含量と良く相関し、 $K_{r^{ads}}$ 値の幅は 3.5~20.0 であった。	MAPC (1978年)	IX-155	
14-3	土壌吸着性試験	Ray 微砂壤土 Drummer 埴壤土 Lintonia 砂壤土 Spinks 埴土 Cattail 底質土	土壌吸着 供試標識化合物: - ¹⁴ C-標識ブタクロール 試験方法:5種の土壌、底質土と、一晚自動振盪	Cattail 底質土及び Drumme 土壌に非常に強く吸着するが、Spinks、Ray 及び Lintonia 土壌に対しては吸着がやや弱いことが示された。 $K_{r^{ads}}$ 値は 2.02~10.65、 $K_{r^{adsoc}}$ 値は 273.3~569.4 であった。	MAPC (1979年)	IX-157	
14-4	土壌移動性試験			浸透試験は、土壌吸着試験の結果と良く一致し、ブタクロールは土壌の上層に吸着され、容易に溶出されないことが確認された。代謝物を用いた試験では、代謝物が水溶性であるため Ray 微砂壤土中で移行した。	 (1978年)	IX-159	
14-5	土壌移動性試験			25~30%が溶出し、カラム上部の土壌抽出物中に 10~12%のブタクロールの他に数多くの代謝物が痕跡程度含まれていた。	 (1979年)	IX-161	
14-7	生物濃縮性試験	ブルーギル	暴露濃度:0.13mg/L 暴露期間:35日 排泄期間:14日	生物濃縮係数は平均 162 であり、生物濃縮性は低いことが確認された。	ABC/ モンサント (1978年)	IX-164	
	代謝分解のまとめ						IX-165
15-1	人に対する安全性			散布により体内に取り込まれたブタクロールは、散布後 36 時間以内に全て排泄(検出下限値 0.005ppm)された。測定値から推定された散布による体内暴露量は非常に低かった。	 (1985年)	IX-168	
	矢印リスト						IX-169
	ブタクロール動物、植物、土壌での代謝分解 代謝マップ						IX-170
	ブタクロールの動物、植物、土壌及び土壌微生物における代謝分解生成物						IX-171

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由来	ブタクロール及びその代謝物・分解物の名称略式構造式		化学名 (略称等)
		化学名 (一般名)	構造式	

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

(6)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(7)

(8)

(9)

(10)

(11)

(12)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(13)

(14)

(15)

(16)

(17)

(18)

(19)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(20)

(21)

(22)

(23)

(24)

(25)

(26)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由 来	化学名 (一般名)	構 造 式	化学名 (略称等)
----	-----	-----------	-------	-----------

(27)

(28)

(29)

(30)

(31)

(32)

(33)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(34)

(35)

(36)

(37)

(38)

(39)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(40)

(41)

(42)

(43)

(44)

(45)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(46)

(47)

(48)

(49)

(50)

(51)

(52)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(53)

(54)

(55)

(56)

(57)

(58)

(59)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

番号	由来	化学名 (一般名)	構造式	化学名 (略称等)
----	----	-----------	-----	-----------

(60)

(61)

(62)

(63)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

供試標識化合物

番 号	化 合 物 名	標 識 位 置	構 造 式
la			
lb			
lc			

1. 動物体内運命に関する試験

①ラットにおける経口投与代謝試験

(資料 12-1)

試験機関 モンサント環境衛生研究所
モンサントアグリカルチュラルカンパニー研究部
報告書作成年 1982年, 1983年, 1994年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド]の¹²C-非標識物と¹³C / ¹⁴C-標識物の混合物。

構造式;

¹⁴C-標識ブタクロール(1a); を¹⁴C で 標識。

*: ¹⁴C標識位置

比放射能 mCi/mmole
化学的純度 %
放射化学的純度 %

¹³C-標識ブタクロール(1b); を¹³C で標識。

#: ¹³C標識位置

化学的純度 %
同位体標識純度 %

化学名; 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

非標識ブタクロール(1); 化学的純度 %

供試動物: Sprague-Dawley系ラット、7~9週齢、平均体重 雄 237g、雌 183g

試験方法:

投 与; 投与方法および試料採取は表1の通りである。

表 1 投与方法及び採取試料

投与群	回数・経路	用量	動物数	検討項目	試料	採取時間
群 1 (予備試験)	単回強制経口	1,000mg/kg	雌雄各 3 匹	排泄経路 排泄速度	呼気	6、12、24、48 時間
					糞・尿	12、24、48 時間
群 2 (低用量群)	単回強制経口	10mg/kg	雌雄各 5 匹	排泄経路 排泄速度 組織中分布 代謝	糞・尿	投与後 12、24 時間、 以後 240 時間まで 24 時間毎
					血液、 器官・組織 ^{a)}	240 時間
群 3 (高用量群)	単回強制経口	1,000mg/kg	雌雄各 5 匹	排泄経路 排泄速度 組織中分布 代謝	糞・尿	投与後 12、24 時間、 以後 240 時間まで 24 時間毎
					血液、 器官・組織 ^{a)}	240 時間
群 4 (低用量群)	反復強制経口 ^{b)}	10mg/kg	雌雄各 5 匹	排泄経路 排泄速度 組織中分布 代謝	糞・尿	6 ^{c)} 、12、24 時間、 以後 240 時間まで 24 時間毎
					血液、 器官・組織 ^{a)}	240 時間

a) 眼、脳、腎臓、肝臓、生殖腺、心臓、脾臓、脂肪(腹部及び精巣・卵巣部)筋(腹壁・肩)、胃、小腸、大腸、消化管内容物、カーカス

b) 非標識ブタクロールを2週間連日経口投与した後、供試標識化合物を単回経口投与した。

c) 尿のみ。

この試験では、ラットの雌雄に¹³C / ¹⁴C-標識ブタクロールの混合物をコーンオイルに溶解し、1,000mg/kgまたは10mg/kgの用量で単回強制経口または10mg/kgの用量で反復強制経口投与した。

投与後10日間の尿、糞中放射能の定量及び投与後10日目(殺処分時)の臓器、組織中放射能の定量を行ない、排泄経路、排泄速度及び組織中分布を調べ、あわせて排泄率、最低吸収率及び薬物動態学的パラメータを求めた。放射能の定量は、液体シンチレーションカウンターにより行なった。薬物動態学的解析は、尿、糞中排泄データからシグマーマイナス法により、排泄速度と排泄半減期を算出した。

代謝物;尿、糞中の放射能の定性、定量を行った。また、組織中で唯一有意な残留放射能が認められた血液中の放射能の定性を行なった。代謝物の単離、精製、同定、定量には、HPLC、MS、高圧電気泳動、誘導体化を用いて各種合成標準品との比較を行いながら実施した。尿、糞それぞれの分析手順を図1、2に示した。さらに、各種代謝物の生成機序についても可能な限りの推定を行った。

図 1 尿中代謝物画分の分離手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 2 糞中代謝物画分の分離手順

結 果:

吸収・分布・排泄;予備試験(群2)における放射能回収率を表2に示す。ブタクロール(1)の1,000mg/kg単回投与後48時間の呼気排泄率は、対投与量の0.01%未満であったので、群2~4では呼気を採取しなかった。

表 2 群1(予備試験:1,000mg/kg 単回経口投与)における放射能回収率

試 料	放射能回収率(対投与量%)	
	雄 (平均±SEM)	雌 (平均±SEM)
呼気	0.002 ± 0.0003	0.001 ± 0.00004
尿	20.2 ± 2.5	22.1 ± 0.69
糞	67.5 ± 4.5	62.4 ± 10.8
ケージ洗浄液	0.51 ± 0.13	0.74 ± 0.26
回収率 ^{a)}	89.8 ± 1.7	86.5 ± 10.1

a) 群1については臓器・組織及びカーカスの分析を実施しなかったためこの回収率には含まれていない。

単回低用量群(群2)では、投与後10日間の総回収率は、雄で投与量の93.5%、雌で92.5%、うち尿中に雄で27.2%、雌で34.7%、糞中に雄で64.3%、雌で55.4%が排泄された(表3)。また10日後の臓器・組織中には、雄で投与量の0.33%、雌で0.48%、カーカス中には、雄で1.32%、雌で1.53%の残留が認められた。このうち、臓器・組織中の残留率において、雌雄に統計学的有意差(有意水準 $p < 0.05$)が認められた。

表 3 群2(10mg/kg 単回経口投与)における放射能回収率

試 料	放射能回収率(対投与量%)	
	雄 (平均±SEM)	雌 (平均±SEM)
尿	27.2 ± 4.0	34.7 ± 4.4
糞	64.3 ± 3.5	55.4 ± 4.2
臓器・組織 ^{a)}	0.33 ± 0.01	0.48 ± 0.04 ^{c)}
カーカス ^{b)}	1.32 ± 0.11	1.53 ± 0.20
消化管内容物	0.02 ± 0.002	0.03 ± 0.004
ケージ洗浄液	0.33 ± 0.10	0.37 ± 0.14
総回収率	93.5 ± 1.0	92.5 ± 1.0

a) 脂肪、血液、筋肉を除く。

b) ラット個体から剖検時に臓器・組織を取り除いた残り。

c) 雄と統計学的有意差あり(Student のt-検定; $p < 0.05$)。

単回高用量群(群3)では、投与後10日間の総回収率は、雄で投与量の93.3%、雌で87.8%、うち尿中に雄で24.6%、雌で30.3%、糞中に雄で66.1%、雌で53.4%が排泄された(表4)。また10日後の臓器・組織中には、雄で0.30%、雌で0.38%、カーカス中には、雄で1.18%、雌で1.35%の残留が認められた。このうち、糞中の排泄率において、雌雄に統計学的有意差($p < 0.05$)が認められた。

表 4 群3(1,000mg/kg 単回経口投与)における放射能回収率

試料	放射能回収率(対投与量%)	
	雄 (平均±SEM)	雌 (平均±SEM)
尿	24.6 ± 2.5	30.3 ± 4.0
糞	66.1 ± 3.0	53.4 ± 4.2 ^{c)}
臓器・組織 ^{a)}	0.30 ± 0.04	0.38 ± 0.04
カーカス ^{b)}	1.18 ± 0.13	1.35 ± 0.08
消化管内容物	0.03 ± 0.006	0.03 ± 0.01
ケージ洗浄液	1.16 ± 0.21	2.33 ± 0.80
総回収率	93.3 ± 2.7	87.8 ± 2.4

- a) 脂肪、血液、筋肉を除く。
 b) ラット個体から剖検時に臓器・組織を取り除いた残り。
 c) 雄と統計学的有意差あり(Student のt-検定;p<0.05)。

反復投与群(群4)では、投与後10日間の総回収率は、雄で投与量の95.4%、雌で98.6%、うち尿中に雄で33.5%、雌で39.7%、糞中に雄で57.9%、雌で52.6%が排泄された(表5)。また10日後の臓器・組織中には、雄で1.03%、雌で1.78%、カーカス中には、雄で1.66%、雌で2.23%の残留が認められた。このうち、臓器・組織中の残留率において、雌雄に統計学的有意差(p<0.05)が認められた。

表 5 群4(10mg/kg 反復経口投与)における放射能回収率

試料	放射能回収率(対投与量%)	
	雄 (平均±SEM)	雌 (平均±SEM)
尿	33.5 ± 2.1	39.7 ± 3.2
糞	57.9 ± 2.4	52.6 ± 3.5
臓器・組織 ^{a)}	1.03 ± 0.09	1.78 ± 0.22 ^{c)}
カーカス ^{b)}	1.66 ± 0.10	2.23 ± 0.46
消化管内容物	0.05 ± 0.007	0.09 ± 0.03
ケージ洗浄液	1.31 ± 0.27	2.17 ± 0.41
総回収率	95.4 ± 2.4	98.6 ± 0.88

- a) 脂肪、血液、筋肉を除く。
 b) ラット個体から剖検時に臓器・組織を取り除いた残り。
 c) 雄と統計学的有意差あり(Student のt-検定;p<0.05)。

以上の結果から、ブタクロール(1)の経口投与時の主要な排泄経路が尿と糞であることが示された。また、尿中排泄率に対する糞中排泄率の比において、単回低用量群(群2)と単回高用量群(群3)あるいは反復投与群(群4)の間に、統計学的有意差(p<0.05)は認められなかった。これは、単回投与において投与量が100倍変化しても、あるいは2週間の反復投与期間においても、投与に対する尿、糞中への排泄率は、有意に変化していないことを示唆していた。

組織、臓器、カーカス中の放射能及び尿中排泄量(ケージ洗浄液を含む)に基づく各群のブタクロール(1)推定最低吸収量を表6に示した。

表 6 プタクロールの推定最低吸収量

画分	画分中の放射能(対投与量%)					
	群 2 (10mg/kg 単回経口投与)		群 3 (1,000mg/kg 単回経口投与)		群 4 (10mg/kg 反復経口投与)	
	雄 (平均±SEM)	雌 (平均±SEM)	雄 (平均±SEM)	雌 (平均±SEM)	雄 (平均±SEM)	雌 (平均±SEM)
尿	27.2±4.0	34.7±4.4	24.6±2.5	30.3±4.0	33.5±2.1	39.7±3.2
組織・臓器	0.33±0.01	0.48±0.04	0.30±0.04	0.38±0.04	1.03±0.09	1.78±0.22
カーカス	1.32±0.11	1.53±0.20	1.18±0.13	1.35±0.08	1.66±0.10	2.23±0.46
ケージ洗浄液	0.33±0.10	0.37±0.14	1.16±0.21	2.33±0.80	1.31±0.27	2.17±0.41
推定最低吸収量 (対投与量%)	29.2±3.9	37.1±4.4	27.2±2.6	34.4±3.9	37.5±2.1	45.9±3.5

体内分布;群2~4の臓器、組織及びカーカスにおける放射能分布を表7(対投与量%)および表8~10(ppm濃度)に示した。

表 7 群2~4の臓器・組織及びカーカスにおける臓器・組織中放射能分布^{a)}

組織・臓器	臓器・組織中放射能分布(対投与量%)					
	群 2 (10mg/kg 単回経口投与)		群 3 (1,000mg/kg 単回経口投与)		群 4 (10mg/kg 反復経口投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝臓	0.1975	0.2982	0.1756	0.2386	0.2360	0.3663
腎臓	0.0480	0.0717	0.0468	0.0534	0.0515	0.0703
心臓	0.0156	0.0205	0.0101	0.0128	0.0485	0.2159
脾臓	0.0182	0.0242	0.0211	0.0252	0.0208	0.0498
胃	0.0077	0.0128	0.0047	0.0066	0.0595	0.0335
小腸	0.0199	0.0238	0.0184	0.0208	0.1194	0.1516
大腸	0.0112	0.0174	0.0126	0.0143	0.2899	0.4071
脳	0.0065	0.0084	0.0051	0.0080	0.1224	0.3509
眼	0.0002	0.0005	0.0005	0.0019	0.0062 ^{c)}	0.1657 ^{d)}
精巣	0.005225 ^{b)}	—	0.0038	—	0.0734	—
卵巣	—	0.0033	—	0.0027	—	0.1783 ^{c)}
カーカス	1.3162	1.5272	1.1751	1.3542	1.6633	2.2302

a) 報告書のデータを使用して申請者が作成

b) 4匹の平均値; c) 1匹の値; d) 3匹の平均値

表 8 群2(10mg/kg単回経口投与)における臓器・組織中放射能分布

試料	臓器・組織中放射能分布 (ppm ±SEM)	
	雄	雌
全血	2.39 ± 0.11	3.49 ± 0.22 ^{a)}
脾臓	0.559 ± 0.043	0.727 ± 0.052 ^{a)}
腎臓	0.328 ± 0.022	0.560 ± 0.062 ^{a)}
カーカス	0.308 ± 0.017	0.431 ± 0.049 ^{a)}
心臓	0.267 ± 0.038	0.390 ± 0.027 ^{a)}
肝臓	0.260 ± 0.017	0.411 ± 0.045 ^{a)}
卵巣	—	0.406 ± 0.041
大腿骨	0.093 ± 0.021	0.112 ± 0.019
胃	0.089 ± 0.012	0.143 ± 0.023
胸骨	0.089 ± 0.012	0.140 ± 0.016 ^{a)}
腹部筋肉	0.082 ± 0.034	0.094 ± 0.021
腹部脂肪	0.059 ± 0.021	0.062 ± 0.023
脳	0.067 ± 0.006	0.075 ± 0.008
小腸	0.058 ± 0.005	0.073 ± 0.008
大腸	0.057 ± 0.006	0.076 ± 0.015
肩部筋肉	0.044 ± 0.003	0.048 ± 0.004
精巣・卵巣脂肪	0.041 ± 0.004	0.086 ± 0.013
精巣	0.035 ± 0.004	—
眼	0.019 ± 0.002	0.029 ± 0.003 ^{a)}
血漿	0.009 ± 0.0006	0.023 ± 0.003 ^{a)}

a) 雄と統計学的有意差あり(Student のt-検定;p<0.05)。

表 9 群3(1,000mg/kg単回経口投与)における臓器・組織中放射能分布

試料	臓器・組織中放射能分布 (ppm ±SEM)	
	雄	雌
全血	268 ± 14	385 ± 11 ^{a)}
脾臓	59.1 ± 7.9	79.7 ± 2.3
腎臓	35.2 ± 3.3	48.5 ± 6.7
カーカス	38.4 ± 5.0	50.2 ± 3.3
心臓	21.7 ± 2.9	29.0 ± 2.7
肝臓	24.5 ± 3.4	39.9 ± 4.6 ^{a)}
卵巣	—	38.7 ± 13.0
大腿骨	7.90 ± 0.49	8.62 ± 0.38
胃	5.75 ± 0.69	8.95 ± 1.32
胸骨	9.62 ± 1.03	12.7 ± 0.82 ^{a)}
腹部筋肉	6.39 ± 0.97	9.15 ± 0.99
腹部脂肪	5.38 ± 1.68	8.36 ± 1.05
脳	5.58 ± 0.39	7.98 ± 0.52 ^{a)}
小腸	6.13 ± 0.73	7.41 ± 0.86
大腸	7.51 ± 0.78	7.42 ± 0.79
肩部筋肉	4.31 ± 0.20	6.46 ± 0.41 ^{a)}
精巣・卵巣脂肪	5.05 ± 1.02	5.86 ± 0.73
精巣	3.02 ± 0.15	—
眼	3.36 ± 0.43	4.16 ± 0.67
血漿	1.16 ± 0.31	1.22 ± 0.11

a) 雄と統計学的有意差あり(Student のt-検定;p<0.05)。

表 10 群4(10mg/kg 反復経口投与)における臓器・組織中放射能分布

試料	臓器・組織中放射能分布 (ppm ^{a)} ± SEM)	
	雄	雌
全血	3.00 ± 0.27	4.14 ± 0.53
脾臓	1.06 ± 0.25	1.84 ± 0.36
腎臓	0.517 ± 0.062	0.813 ± 0.218
カーカス	0.561 ± 0.040	0.914 ± 0.328
心臓	1.52 ± 0.82	5.22 ± 1.74
肝臓	0.439 ± 0.063	0.808 ± 0.110 ^{b)}
卵巣	—	^{c)}
大腿骨	0.939 ± 0.260	0.405 ± 0.089
胃	1.05 ± 0.25	0.426 ± 0.226
胸骨	0.302 ± 0.031	0.486 ± 0.117
腹部筋肉	0.474 ± 0.111	0.540 ± 0.206
腹部脂肪	0.348 ± 0.053	0.947 ± 0.265 ^{d)}
脳	1.94 ± 0.31	3.73 ± 1.22
小腸	0.559 ± 0.089	0.626 ± 0.154
大腸	2.46 ± 0.73	4.16 ± 1.57
肩部筋肉	0.769 ± 0.193	5.37 ± 3.2 ^{e)}
精巣・卵巣脂肪	0.375 ± 0.077	2.53 ± 1.60
精巣	0.657 ± 0.199	—
眼	^{c)}	11.8 ± 1.2 ^{e)}
血漿	1.18 ± 0.07	1.39 ± 0.30

- a) 群4ラットの前処理期間中の残留として存在する可能性のある非放射能ブタクロールまたは代謝物は濃度に含まれていない。
- b) 雄に対して統計学的有意差あり。
- c) 貯蔵中の汚染により、正確なデータが得られなかったため、考察の対象からはずした。
- d) 4匹のデータによる。
- e) 3匹のデータによる。

いずれの投与群においても、各臓器・組織中の放射能濃度の順位は雌雄による差がほとんどなかった。全ての群において、雌雄ともに全血中の濃度が最も高いが、血漿中での濃度が非常に低いことから、これらの放射能の大部分は血球画分に結合しているといえる。単回低用量群(群2)では、高血流組織(脾臓、肝臓、腎臓、心臓等)、カーカス、眼、胸及び血漿における濃度で、単回高用量群(群3)では、全血、肝臓、胸骨、脳及び肩部筋肉における濃度で、反復投与群では、肝臓における濃度でそれぞれ雌雄に統計学的有意差(p<0.05)が認められた。

また、各群の全血及びカーカス中の残留放射能の対投与量比率をそれぞれ求めたところ、雄で投与量の約2.42%、雌で約3.02%が血液中に存在することが明らかになった(表11)。したがって、カーカス中の残留放射能は、主として血液中のものであると推定される。

表 11 血中对カーカスの対投与量パーセント比較

性別	投与群	残留放射能(対投与量%)	
		全血(推定 ^{a)})	カーカス
雄	群 2(10mg/kg 単回経口投与)	2.44 ± 0.16	1.32 ± 0.11
	群 3(1,000mg/kg 単回経口投与)	2.35 ± 0.09	1.18 ± 0.13
	群 4(10mg/kg 反復経口投与)	2.47 ± 0.20	1.66 ± 0.10
	平均±SEM	2.42 ± 0.04	1.39 ± 0.14
雌	群 2(10mg/kg 単回経口投与)	3.14 ± 0.18	1.53 ± 0.20
	群 3(1,000mg/kg 単回経口投与)	2.91 ± 0.15	1.35 ± 0.08
	群 4(10mg/kg 反復経口投与)	3.01 ± 0.24	2.23 ± 0.46
	平均±SEM	3.02 ± 0.07	1.70 ± 0.27

a) 最終体重の6.7%が血液であるという仮定に基づいて推定した。

また、単回投与の低用量群(群2)と高用量群(群3)を比較して、臓器、組織中の総放射能の比率が、約100であること、また各臓器、組織中の放射能絶対量の投与量に対する比率がほぼ同じであることから、10~1,000mg/kgの単回経口投与では、臓器、組織中の残留量が投与量に正比例することが示唆された。

排泄率;群2~4の尿および糞中への放射能の排泄率の時間的推移を表12、13にまとめた。

表 12 経口投与後の排泄の時間的推移(雄ラット)

排泄物	投与後経過時間	雄ラットにおける排泄率(対投与量%)					
		群 2(10mg/kg 単回投与)		群 3(1,000mg/kg 単回投与)		群 4(10mg/kg 反復投与)	
		各時間毎	累積	各時間毎	累積	各時間毎	累積
尿	6 hr	—	—	—	—	1.747	1.747
	12 hr	11.319	11.319	3.53	3.53	11.374	13.121
	24 hr	10.751	22.07	7.184	10.714	10.986	24.107
	48 hr	3.953	26.023	11.654	22.368	6.753	30.86
	72 hr	0.548	26.571	1.016	23.384	1.202	32.062
	96 hr	0.191	26.762	0.342	23.726	0.509	32.571
	120 hr	0.112	26.874	0.241	23.967	0.316	32.887
	144 hr	0.118	26.992	0.23	24.197	0.225	33.112
	168 hr	0.063	27.055	0.119	24.316	0.117	33.229
	192 hr	0.057	27.112	0.096	24.412	0.103	33.332
	216 hr	0.05	27.162	0.082	24.494	0.085	33.417
	240 hr	0.047	27.209	0.077	24.571	0.095	33.512
糞	6 hr	—	—	—	—	—	—
	12 hr	2.447	2.447	18.366	18.366	0.537	0.537
	24 hr	44.267	46.714	15.518	33.884	25.061	25.598
	48 hr	15.6	62.314	27.896	61.78	27.999	53.597
	72 hr	1.137	63.451	3.194	64.974	3.067	56.664
	96 hr	0.233	63.684	0.521	65.495	0.607	57.271
	120 hr	0.15	63.834	0.223	65.718	0.216	57.487
	144 hr	0.069	63.903	0.085	65.803	0.114	57.601
	168 hr	0.051	63.954	0.086	65.889	0.091	57.692
	192 hr	0.049	64.003	0.074	65.963	0.07	57.762
	216 hr	0.041	64.044	0.063	66.026	0.057	57.819
	240 hr	0.044	64.088	0.065	66.091	0.061	57.88

表 13 経口投与後の排泄の時間的推移(雌ラット)

排泄物	投与後経過時間	雌ラットにおける排泄率(対投与量%)					
		群 2(10mg/kg 単回投与)		群 3(1,000mg/kg 単回投与)		群 4(10mg/kg 反復投与)	
		各時間毎	累積	各時間毎	累積	各時間毎	累積
尿	6 hr	—	—	—	—	4.867	4.867
	12 hr	18.702	18.702	3.641	3.641	10.165	15.032
	24 hr	11.218	29.92	9.581	13.222	15.509	30.541
	48 hr	3.287	33.207	14.38	27.602	5.523	36.064
	72 hr	0.598	33.805	1.101	28.703	1.492	37.556
	96 hr	0.261	34.066	0.462	29.165	0.853	38.409
	120 hr	0.19	34.256	0.356	29.521	0.527	38.936
	144 hr	0.116	34.372	0.326	29.847	0.23	39.166
	168 hr	0.097	34.469	0.14	29.987	0.153	39.319
	192 hr	0.098	34.567	0.118	30.105	0.127	39.446
	216 hr	0.077	34.644	0.095	30.2	0.097	39.543
	240 hr	0.075	34.719	0.089	30.289	0.125	39.668
糞	6 hr	—	—	—	—	—	—
	12 hr	6.707	6.707	5.762	5.762	0.507	0.507
	24 hr	36.874	43.581	14.43	20.192	29.202	29.709
	48 hr	10.146	53.727	29.811	50.003	13.621	43.33
	72 hr	0.971	54.698	1.914	51.917	2.342	45.672
	96 hr	0.215	54.913	0.849	52.766	4.354	50.026
	120 hr	0.121	55.034	0.258	53.024	2.339	52.365
	144 hr	0.056	55.09	0.097	53.121	0.307	52.672
	168 hr	0.052	55.142	0.088	53.209	0.127	52.799
	192 hr	0.051	55.193	0.082	53.291	0.092	52.891
	216 hr	0.044	55.237	0.061	53.352	0.078	52.969
	240 hr	0.04	55.277	0.059	53.411	0.078	53.047

これらのデータをシグマ-マイナス法により分析し、速度定数と半減期を求めた(表14~16)。

表 14 尿及び糞中への排泄に基づく群2(10mg/kg 単回経口投与)における
2-コンパートメント薬理動態学的パラメータと半減期^{a)}

性別	動物番号	$k_{\alpha} (\times 10^2)$ (hr ⁻¹)	$t_{1/2 \alpha}$ (hr)	$k_{\beta} (\times 10^3)$ (hr ⁻¹)	$t_{1/2 \beta}$ (hr)
雄	02M01	10.3	6.73	2.40	289
	02M02	13.0	5.33	3.15	220
	02M03	17.6	3.94	2.91	238
	02M04	9.43	7.35	3.43	202
	02M05	8.69	7.97	2.05	338
	平均±SEM	—	6.26 ± 0.73	—	257 ± 25
雌	02F01	11.3	6.13	3.04	228
	02F02	10.9	6.36	4.29	162
	02F03	9.92	6.99	1.97	352
	02F04	11.6	5.97	2.87	241
	02F05	12.9	5.37	2.61	266
	平均±SEM	—	6.16 ± 0.26 ^{b)}	—	250 ± 31 ^{b)}

a) $y^{(t)} = Ae^{-k_{\alpha}t} + Be^{-k_{\beta}t}$

b) 雄と統計学的有意差なし(Student のt-検定; p<0.05)。

表 15 尿及び糞中への排泄に基づく群3(1,000mg/kg単回経口投与)における
2-コンパートメント薬理動態学的パラメータと半減期^{a)}

性別	動物番号	$k_a (\times 10^2)$ (hr ⁻¹)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$k_\beta (\times 10^3)$ (hr ⁻¹)	$t_{1/2\beta}$ (hr)
雄	03M01	9.27	7.48	2.73	254
	03M02	6.70	10.3	2.84	244
	03M03	7.72	8.98	3.23	215
	03M04	6.34	10.9	1.35	513 ^{b)}
	03M05	7.42	9.34	2.72	255
	平均±SEM	—	9.40 ± 0.59	—	242 ± 9.3
雌	03F01	9.41	7.36	2.00	347
	03F02	8.08	8.58	1.76	394
	03F03	7.67	9.04	2.14	324
	03F04	5.75	12.1	1.39	499
	03F05	6.34	10.9	3.93	176
	平均±SEM	—	9.60 ± 0.85 ^{c)}	—	348 ± 52 ^{c)}

a) $y^{(t)} = Ae^{-k_a t} + Be^{-k_\beta t}$

b) Grubbsのはずれ値の検定によって、はずれ値とみなされたものは平均の計算に含めなかった。

c) 雄と統計学的有意差なし(Student のt-検定;p<0.05)。

表 16 尿及び糞中への排泄に基づく群4(10mg/kg 反復経口投与)における
2-コンパートメント薬理動態学的パラメータと半減期^{a)}

性別	動物番号	$k_a (\times 10^2)$ (hr ⁻¹)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$k_\beta (\times 10^3)$ (hr ⁻¹)	$t_{1/2\beta}$ (hr)
雄	04M01	9.40	7.37	2.03	341
	04M02	6.16	11.3	2.01	345
	04M03	8.34	8.31	2.93	237
	04M04	8.08	8.58	2.11	328
	04M05	6.34	10.9	1.23	563
	平均±SEM	—	9.29 ± 0.77	—	363 ± 54
雌	04F01	7.45	9.30	2.36	294
	04F02	8.82	7.86	1.72	403
	04F03	2.03	34.1 ^{b)}	6.03	115 ^{b)}
	04F04	8.92	7.77	2.66	261
	04F05	11.3	6.13	1.74	398
	平均±SEM	—	7.77 ± 0.65 ^{c)}	—	339 ± 36 ^{c)}

a) $y^{(t)} = Ae^{-k_a t} + Be^{-k_\beta t}$

b) Grubbsのはずれ値の検定によって、はずれ値とみなされたものは平均の計算に含めなかった。

c) 雄と統計学的有意差なし(Student のt-検定;p<0.05)。

ブタクロール(1)の全放射能の排泄は、2-コンパートメント薬理動態モデルに一致していた。典型的な2-コンパートメントモデルでは、中央区画は血液及び血漿と急速平衡関係にある肝臓、腎臓等の高灌流臓器・組織に対応し、末梢区画は筋肉、脂肪等の低灌流組織に対応するとされている。α相は、この中央区画と末梢区画の間の移動及び中央区画からの排泄の関数と推定される。したがって、得られたβ相の半減期の値から、ブタクロール(1)排泄には末梢区画が存在し、そこからの排泄が、約240 ~ 360時間であることを示唆された。各群内でα相、β相の半減期に、雌雄における統計学的有意差(p<0.05)は認められなかった。

また統計学的解析(p<0.05)では、単回高用量群(群3)と反復投与群(群4)のα相の半減期平均値は、雌雄ともに、単回低用量群(群2)より有意に長かった。β相については、投与群の間に有意差は認められなかった。

代謝物の同定・定量;ラットにおけるブタクロール(1)経口投与時の主要排泄経路である尿、糞中にそれぞれ含まれている代謝物の同定、定量を試みた。その結果、尿中に40種以上、糞中に80種以上の代謝物が存在する非常に複雑な代謝であることが判明した。

(1)尿中代謝物;尿中の、代謝物の各画分の放射能分布は、約1:2:2の比率であった。各画分を直接または誘導体化した後、逆相カラムによる高速液体クロマトグラフィー/放射能分析法(HPLC/RAD)で分析した。投与量の5%以上の主要代謝物は単離し、質量分析により同定した。また、投与量の5%未満の副次代謝物も数種を単離し、誘導体化後、質量分析を行なった。その結果、40種以上の代謝物の存在が確認されたが、大部分は痕跡程度の量であった(表17、18)。尿中に最も多く存在する代謝物は、雌雄とも代謝物画分中の(15)、で、雄で投与量の1~3%、雌で2~11%であった。このほかに、代謝物画分及び代謝物画分中、7種の低濃度代謝物(16)、(18)、(19)、(20)、(23)、(24)、(33)(それぞれ投与量の0.5~3%)が同定された。また、代謝物画分の及びを行なった結果得られた反応物から代謝物(37)の存在が示唆された。

表 17 ラット尿中放射能の定量分析結果、対投与量%

HPLC ピーク 番号 ^{b)}	代謝物 番号	尿中代謝物量(対投与量%) ^{a)}					
		群2 (10mg/kg単回経口投与)		群3 (1000mg/kg単回経口投与)		群4 (10mg/kg反復経口投与)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
N-1	(18)	1.97	1.24	2.08	1.65	0.79	1.12
N-2	(23)	2.45	1.96	2.37	2.26	1.34	2.29
N-3	(19)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.90
N-4	(33)	0.50	1.05	0.58	1.04	0.52	0.78
N-5	未同定	0.00	0.47	0.00	0.00	0.26	0.21
A-2	(16)・(24)	1.57	1.71	0.48	0.99	0.98	1.25
A-3	未同定	1.09	1.54	1.16	1.18	0.83	0.87
A-4	(15)	2.27	7.44	1.52	8.10	1.50	2.97
A-5	未同定	0.38	1.27	0.52	1.11	1.01	1.28
A-6	未同定	0.46	0.00	0.31	0.73	0.18	0.58
C-1	未同定	0.58	0.33	0.94	0.34	0.28	0.78
C-2	未同定	0.62	0.28	0.71	0.13	0.53	0.27
C-3	未同定	0.00	0.00	0.00	0.41	0.40	0.33
C-4	未同定	0.00	0.00	0.45	0.56	0.00	0.77
C-5	未同定	2.36	0.67	2.28	0.67	1.79	0.91
C-6	未同定	0.00	0.00	1.30	1.72	1.39	0.68
C-7	未同定	0.00	1.76	1.06	0.83	0.65	0.26
C-8	未同定	0.81	0.49	0.28	0.00	0.42	0.68
C-9	未同定	0.00	0.53	0.74	0.00	0.28	0.76
C-10	未同定	0.80	0.00	0.00	0.00	0.21	0.00
C-11	未同定	1.11	0.00	0.00	0.00	0.18	0.62
C-12	未同定	1.04	0.86	1.50	0.62	0.33	0.32
C-13	未同定	0.00	0.55	0.63	0.50	0.00	0.00
C-14	未同定	0.30 ^{c)}	0.20 ^{c)}	0.64	0.98	0.50	0.82
C-15	未同定	0.70 ^{c)}	1.12 ^{c)}	0.16	1.52	0.82	0.92

a) 数値は2匹の平均。

b) HPLCピーク番号を示す記号Nは代謝物画分、Aは代謝物画分、Cは代謝物画分を示す。代謝物画分はとして分析した。

c) C-14とC-15は原報告書中で合計として定量されていた。この値はクロマトグラムからの推定である。

表 18 ラット尿中放射能の定量分析結果、尿中各画分中の代謝物量

HPLC ピーク 番号 ^{b)}	代謝物 番号	尿中各画分中の代謝物量(%) ^{a)}					
		群2 (10mg/kg単回経口投与)		群3 (1000mg/kg単回経口投与)		群4 (反復経口投与)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
代謝物画分							
N-1	(18)	27.14	17.89	30.05	24.29	17.27	15.31
N-2	(23)	34.83	28.97	34.23	33.49	29.16	29.70
N-3	(19)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	12.37
N-4	(33)	6.81	7.26	8.41	14.99	11.49	10.40
N-5	未同定	0.00	10.33	0.00	0.00	6.17	4.32
合計		68.77	64.44	72.68	72.77	64.09	72.09
代謝物画分							
A-2	(16)・(24)	13.90	9.48	6.56	5.56	14.66	12.78
A-3	未同定	9.73	8.50	15.75	6.80	10.98	7.98
A-4	(15)	20.35	39.76	20.78	46.57	20.56	27.42
A-5	未同定	3.29	6.53	7.08	6.55	13.71	10.58
A-6	未同定	4.19	0.00	4.25	4.19	2.05	4.61
合計		51.45	64.27	54.41	69.65	61.95	63.36
代謝物画分							
C-1	未同定	5.56	4.21	5.41	2.39	2.36	5.42
C-2	未同定	3.81	3.10	3.37	0.92	4.25	1.64
C-3	未同定	0.00	0.00	0.00	2.93	2.58	3.49
C-4	未同定	0.00	0.00	2.13	4.01	0.00	4.69
C-5	未同定	14.55	10.16	11.56	4.77	14.55	8.10
C-6	未同定	0.00	0.00	8.11	12.33	10.30	5.39
C-7	未同定	0.00	0.00	5.77	5.93	5.24	2.79
C-8	未同定	5.01	4.60	2.11	0.00	2.74	4.12
C-9	未同定	0.00	0.00	3.49	0.00	3.12	5.75
C-10	未同定	4.94	2.47	0.00	0.00	2.29	0.00
C-11	未同定	7.20	3.60	0.00	0.00	1.79	4.86
C-12	未同定	6.93	7.17	8.94	4.43	2.12	1.95
C-13	未同定	0.00	0.00	3.69	3.53	0.00	0.00
C-14	未同定	1.85	1.23	4.20	6.89	4.58	6.09
C-15	未同定	4.32	6.91	1.36	10.90	6.31	12.81
合計		54.17	43.45	60.12	58.99	62.19	67.06

a) 数値は2匹の平均。

b) 画分は として分析した。

代謝物画分には、少なくとも15種の代謝物が含まれていることが分かったが、投与量の2%を超えたのはこのうち2種にすぎなかった(最高2.7%)。代謝物画分を で酵素処理すると、単回高用量群(群3)で30～35%、単回低用量群(群2)で約20%の代謝物が加水分解されたことから、同画分中の放射能の一部が されていることが示唆された。

各採取時間における各投与群の尿中代謝物をHPLC/RADで比較した結果、その相対的な量は異なるが、いずれも同じ代謝物混合体であることがわかった。単回低用量群(群2)と反復低用量群(群4)の代謝物の分布には有意差が認められなかったことから、ブタクロール(1)の代謝において、酵素誘導は重要な要因ではないことが示唆された。また、各群で雌雄の比較をしたところ、単回低用量群(群2)と反復低用量群(群4)において酸性代謝物画分では、雌の方が排泄率が高く、代謝物画分では、雄の方が排泄率が高かった。代謝物画分中(15)、が占める割合は、雌では約25～50%であったが雄では約10～25%であった。代謝物画分では、質的な雌雄間の有意差は認められなかった。

また、各投与群における尿中代謝物の経時的な変化では、単回低用量群(群2)と反復低用量群(群4)において、画分の代謝物が次第に減少するとともに、代謝物画分の代謝物が増加しており、両者が前駆体と生成物の関係にあることが示唆された。

代謝物は、一定またはやや増加した。また、単回高用量群(群3)では、代謝物画分と代謝物画分は経時的に一定または減少し、代謝物画分は増加した。

(2) 糞中代謝物; 糞中の、代謝物画分中の放射能分布比は、約2:1:2であった(表19)。各画分を、HPLC/RADによる逆相カラムで分析した結果、80以上の代謝物の存在が確認された。これらの代謝物を多数単離し、誘導体化後、質量分析により、その構造を解明した。

糞中に最も多いのは、雌雄ともに代謝物画分中のブタクロール(1)で、投与量の約1.0~8.4%に相当した(表20)。また6種の微量代謝物(14)、(17)、(18)、(19)、(23)、(26)(それぞれ投与量の0.2~1%)が同定された。このほかに、代謝物画分中には約30種の代謝物が存在したが、いずれも投与量の1%未満と非常に低濃度であった。

表 19 ラット糞中放射能の定量分析結果

画分	各画分中放射能(対投与量%) ^{a)}					
	群2 (10mg/kg単回経口投与)		群3 (1000mg/kg単回経口投与)		群4 (10mg/kg反復経口投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
代謝物画分	15.3	15.6	25.6	26.0	13.5	12.2
代謝物画分 ^{b)}	7.7	6.1	5.9	5.0	7.0	7.7
代謝物画分 ^{c)}	13.6	8.9	10.5	10.3	12.0	10.8
合計	36.6	30.6	42.0	41.3	32.5	30.7

a) 各群1動物の分析値。回収率での補正は行なわなかった。

b) 代謝物画分中には約40種の代謝物が存在した。により、大部分が代謝物であることが示唆された。

c) 代謝物画分には30種以上の代謝物が存在した。

表 20 ラット糞中 画分のブタクロールの定量分析結果

ラット糞中 代謝物画分中のブタクロール量(対投与量%) ^{a)}					
群2 (10mg/kg単回経口投与)		群3 (1000mg/kg単回経口投与)		群4 (10mg/kg反復経口投与)	
雄	雌	雄	雌	雄	雌
3.2	1.5	8.4	8.3	1.1	1.0

a) 各群1動物からプールした試料の分析値

代謝物画分中の放射能は投与量の約5.0~7.7%を占め、約40種の代謝物に分布していた。これらの代謝物は、数が多く、個々の濃度が非常に低いため、正確な同定、定量は不可能であったが、試験により、大部分が

のものであることが示唆され、代謝物 (4)、(15)、(16) 及び (38) の存在が推定された。

代謝物画分は投与量の約8.9 ~13.6%を占め、30種以上の代謝物からなっていた。これらの代謝物は、それぞれ投与量の1%未満と低濃度のため、同定、定量は不可能であった。これらの代謝物は、
 または による加水分解を受けなかった。これは、糞中のブタクロール(1)代謝において、
 及び は、主要経路ではないことを示唆するものである。また、各画分中の代謝物の排泄に関して、雌雄あるいは投与群による有意差は認められなかった。

(3) 血中¹⁴C-放射能の解明; 血中の¹⁴C-放射能は、有機溶媒では抽出不可能であったが、59 ~99%が緩衝水溶液に溶解され、トリクロロ酢酸処理で定量的に沈殿した。これは、放射能が、血液細胞の高分子成分に結合していることを示唆するものである。また、ポリアクリルアミドゲル電気泳動分析により、この放射能が、ヘモグロビンと思われる蛋白成分に結合していることが確認された。

表 21 ブタクロールのラット経口投与における同定された代謝物

同定された代謝物	代謝物 番号	代謝物量 (対投与量%)	
		尿	糞
	(14)	-	0.9 ^{b)}
	(15)	1.12-9.07	-
	(16)	0.43-2.00 ^{a)}	-
	(17)	-	0.4 ^{b)}
	(18)	0.52-2.59	0.4 ^{b)}
	(19)	0.61-1.19	0.2 ^{b)}
	(20)	0.26-1.13	-
	(23)	0.82-3.34	0.8 ^{b)}
	(24)	0.43-2.00 ^{a)}	-
	(26)	-	0.8 ^{b)}
	(33)	0.32-1.14	-
	(37)	D ^{c)}	-
	(38)	-	D

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

代謝経路;ラットにおけるブタクロール(1)の推定代謝経路を図3に示した。

主たる代謝経路はブタクロールの
代謝
の生成とさらに
による

である(図4)。ブタクロール(1)の代謝経路は、
さらに
、
が組み合わ
さった非常に多岐にわたった経路で、極めて多数の代謝物に急速に代謝された。同定及び特性分
析された尿及び糞中代謝物の構造と上記代謝経路上の代謝反応に関与する組織等についての文
献的考察から、ブタクロール(1)代謝物は胆汁に排泄されて腸肝循環しており、腸内細菌叢がブタ
クロール(1)の代謝及び動態に重要な役割を果たしていると推定された。

図 3 ラットにおけるブタクロールの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 4 検出された代謝物の

経路における推定中間体

②ラットにおける静脈内投与代謝試験

(資料 12-2)

試験機関 モンサント環境衛生研究所
モンサントアグリカルチュラルカンパニー研究部
報告書作成年 1987年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド]の¹²C-非標識物と¹³C / ¹⁴C-標識物の混合物。

構造式;

¹⁴C-標識ブタクロール(1a); を¹⁴C で 標識。

*:¹⁴C標識位置

比放射能

群1 mCi/mmol

群2 mCi/mmol

群3 mCi/mmol

化学的純度…………… %以上

放射化学的純度…………… %以上

¹³C-標識ブタクロール(1b); を¹³C で標識。

#:¹³C標識位置

化学的純度…………… %以上

同位体標識純度…………… %

化学名;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

非標識ブタクロール(1);化学的純度 %以上

供試動物 :Cr1:CD(SD系)BRラット、7~9週齢、体重 167~290g

試験方法:

投与;投与方法および試料採取は表1の通りである。

表 1 投与方法及び採取試料

投与群	回数・経路	用量	動物数	検討項目	試料	採取時間
群 1	単回静脈内	100mg/kg	雌雄各 6 匹	排泄経路 排泄速度 組織内分布 代謝	糞、尿	投与後 4、8、12、24、 48、72、96、120 時間
					血液	投与後 1、3、6、12、24、 48、72、96、120 時間
					臓器・組織 ^{a)}	投与後 120 時間
群 2	単回静脈内	10mg/kg	雌雄各 6 匹	排泄経路 排泄速度 組織内分布 代謝	糞、尿	投与後 4、8、12、24、 48、72、96、120 時間
					血液	投与後 1、3、6、12、24、 48、72、96、120 時間
					臓器・組織 ^{a)}	投与後 120 時間
群 3	単回静脈内	1mg/kg	雌雄各 12 匹	排泄経路 排泄速度 組織内分布 代謝	糞、尿	投与後 4、8、12、24、 48、72、96、120 時間
					血液	投与後 1、3、6、12、24、 48、72、96、120 時間
					臓器・組織 ^{a)}	投与後 1、24、120 時間

a) 肝臓、眼、脳、腎臓、脾臓、肺、心臓、甲状腺、精巣、卵巣、鼻甲介、腺胃、前胃、小腸、大腸、消化管内容物、骨髄、カーカス、尾

この試験では、投与経路の違いによる吸収、分布、代謝、排泄への影響を調べるためラットの雌雄に¹³C / ¹⁴C-標識ブタクロールを尾側部静脈内に投与し、投与後5日間の尿、糞中及び臓器、組織中の放射能の定量を行い、排泄経路、排泄速度及び組織内分布を調べ、あわせて排泄率及び薬物動態学的パラメーターを求めた。放射能の定量は液体シンチレーションカウンターにより行った。薬物動態学的解析は、尿、糞中の排泄データからシグマーマイナス法により行った。これは線型スケール上の時間に対してプロットした対数スケール上の回収率及び累積排泄率(尿と糞の合計)の差を片対数グラフにプロットすることから成る方法だった。

代謝物; 吸収、分布、排泄試験に供した動物から採取した臓器、組織試料について放射能について高速液体クロマトグラフィー、質量分析、液体シンチレーションカウンター、高圧電気泳動等の分析機器を用いて代謝物の定性及び定量を行った。

結 果:

吸収・分布・排泄; 排泄物中放射能分析の結果、全ての群において投与後5日間の糞中排泄率は、雄の方が雌よりも有意に高かった(雄 61~65%、雌 44~64%)。それに対して尿中排泄率は、雌の方が雄よりも高かった(雄 17~22%、雌 27~30%)(表2)。雌雄とも糞中にかんがりの割合の放射能が排泄されたことから、ブタクロール(1)を静脈内投与すると、肝臓を介して迅速に胆汁中に排泄されることが示された。

表 2 尿および糞中排泄率の経時変化^{a)}

時間	尿および糞中排泄率の経時変化(対投与量%) ^{a)}											
	群1(100mg/kg 単回静脈内投与)				群2(10mg/kg 単回静脈内投与)				群3(1mg/kg 単回静脈内投与)			
	尿		糞		尿		糞		尿		糞	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
4hr	1.00	3.15	0.029	0.012	1.88	7.36	0.041	0.002	3.15	6.74	0.003	0.0003
8hr	1.46	3.83	0.035	0.009	0.94	2.95	0.095	1.29	3.55	4.22	0.028	0.023
12hr	2.56	3.79	6.47	3.55	5.16	6.59	5.65	10.8	4.43	5.68	6.89	9.94
24hr	6.56	8.31	20.5	18.0	6.56	8.12	46.0	35.0	6.63	6.09	40.6	26.8
48hr	3.58	5.44	25.9	22.1	2.55	3.44	10.8	14.9	2.68	3.67	9.42	11.5
72hr	1.37	1.34	5.45	3.39	0.83	0.98	1.67	1.78	0.75	1.52	1.69	1.62
96hr	0.55	0.61	1.74	1.35	0.36	0.38	0.58	0.55	0.45	0.73	0.63	0.92
120hr	0.47	0.75	1.21	0.77	0.22	0.34	0.40	0.30	0.30	0.55	0.43	0.55
累積 ^{b)}	17.6	27.2	52.3	43.2	18.5	30.1	65.1	52.7	21.9	29.2	58.5	46.3

- a) 各投与群の時間毎試料の平均値
- b) 各動物毎累積値の平均値
- c) 申請者により報告書データをもとに作成

分析した臓器・組織の中で、放射能は主に血液中に存在していた(表3)。また放射能濃度の最も高い臓器・組織は、血液及び血液成分であった(表4)。血漿に対する血球の放射能の割合は、投与5日後で約190 ~315の間であった。このことは全ての群において全血中の放射能の大部分が血球成分と結合していることを示していた。また、投与後時間の経過に従ってこの血漿に対する血球の放射能の比率は増加していた。これは、血漿では放射能が排泄されるが、血球成分からは排泄されなためと考えられる。投与5日後に殺処分した動物の組織のうち灌流条件の良好な肝臓、腎臓、肺、心臓及び骨髄は、他の組織よりも検出値が高い。これは屠殺時に組織中に残っていた血液によるものであると思われる。100mg/kg投与群及び10mg/kg投与群の組織の大半において、ブタクロール(1)及びその代謝物の分布に有意な雌雄差または用量差は認められなかった。しかし、10mg/kg投与群と1mg/kg投与群において、雌の血球成分中の放射能濃度が雄よりも有意に高かった。

表 3 単回静脈内投与後の排泄率及び組織中分布

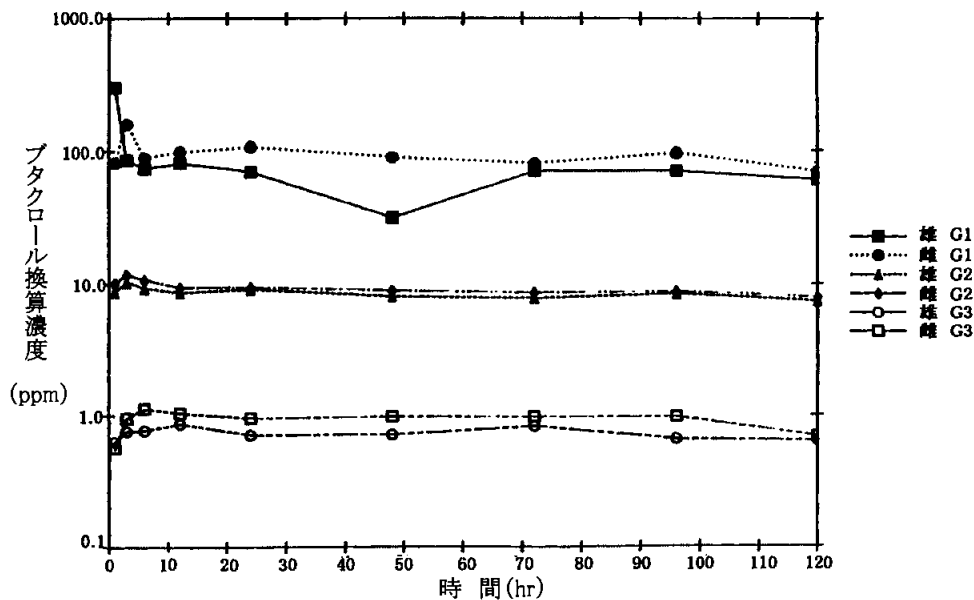
組織・臓器	臓器・組織中放射能分布(対投与量%)									
	群1 (100mg/kg 単回静脈内投与)		群2 (10mg/kg 単回静脈内投与)		群3 (1mg/kg単回静脈内投与)					
	120hr		120hr		1hr		24hr		120hr	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	1.25	1.70	2.04	2.80	1.93	1.61	2.42	2.38	2.20	1.90
尾	0.16	0.17	0.11	0.20	11.5	3.35	0.86	1.51	0.16	0.31
カーカス	1.59	2.14	1.62	1.64	17.7	20.1	3.62	4.47	1.62	1.82
肝臓	0.25	0.27	0.34	0.39	5.62	4.36	1.13	1.30	0.31	0.33
眼	0.0004	0.0005	0.0004	0.0007	0.003	0.006	0.001	0.002	0.0005	0.0007
脳	0.015	0.022	0.018	0.025	0.096	0.11	0.021	0.032	0.015	0.021
腎臓	0.056	0.052	0.075	0.071	1.02	0.59	0.13	0.12	0.062	0.062
脾臓	0.021	0.026	0.034	0.029	0.082	0.064	0.031	0.038	0.028	0.036
肺	0.035	0.049	0.038	0.051	0.15	0.17	0.060	0.074	0.034	0.049
心臓	0.016	0.014	0.020	0.019	0.063	0.066	0.019	0.023	0.016	0.016
甲状腺	0.0003	0.0003	0.0004	0.0004	0.004	0.007	0.001	0.0008	0.0004	0.0005
精巣	0.008	—	0.012	—	0.13	—	0.032	—	0.017	—
卵巣	—	0.002	—	0.002	—	0.015	—	0.004	—	0.004
鼻甲介	0.00007	0.0001	0.001	0.0003	0.002	0.001	0.0005	0.0005	0.003	0.0005
腺胃	0.006	0.006	0.012	0.016	0.13	0.19	0.10	0.10	0.019	0.040
非腺胃 (前胃)	0.001	0.001	0.002	0.002	0.028	0.023	0.010	0.015	0.002	0.002
小腸	0.052	0.019	0.025	0.026	7.98	5.18	0.41	0.51	0.030	0.039
大腸	0.024	0.030	0.014	0.013	0.13	0.21	0.25	0.36	0.012	0.015
消化管 内容物	0.47	0.23	0.11	0.093	37.5	31.7	7.34	22.7	0.12	0.20
骨髄	0.0005	0.0003	0.0003	0.0003	0.001	0.011	0.001	0.001	0.0007	0.0008

表 4 単回静脈内投与後の排泄率及び組織中分布

組織・臓器	臓器・組織中放射能濃度 (ppm)									
	群1 (100mg/kg 単回静脈内投与)		群2 (10mg/kg 単回静脈内投与)		群3 (1mg/kg単回静脈内投与)					
	120hr		120hr		1hr		24hr		120hr	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	96.4	89.1	8.43	9.26	0.64	0.70	0.737	0.956	0.738	0.921
血漿	0.452	0.427	0.040	0.043	0.209	0.222	0.023	0.041	0.004	0.008
血球	122	143	13.1	15.3	1.15	1.19	1.42	1.54	1.26	1.57
尾	11.8	12.4	1.02	1.50	10.9	2.45	0.679	0.986	0.131	0.212
カーカス	5.89	6.67	0.481	0.556	0.809	0.859	0.126	0.170	0.047	0.068
肝臓	4.94	6.10	0.666	0.848	1.08	1.19	0.199	0.290	0.052	0.093
眼	0.476	0.493	0.050	0.054	0.038	0.063	0.012	0.012	0.005	0.006
脳	2.36	2.80	0.253	0.265	0.128	0.154	0.029	0.036	0.020	0.023
腎臓	6.02	7.04	0.755	0.729	1.07	0.920	0.137	0.133	0.061	0.077
脾臓	9.55	12.4	1.51	1.24	0.277	0.367	0.112	0.173	0.103	0.159
肺	6.68	7.87	0.894	1.09	0.315	0.490	0.119	0.167	0.075	0.103
心臓	5.64	4.58	0.558	0.549	0.173	0.232	0.054	0.067	0.043	0.047
甲状腺	2.10	2.41	0.403	0.385	0.459	0.797	0.106	0.101	0.045	0.048
精巣	0.813	—	0.113	—	0.124	—	0.030	—	0.015	—
卵巣	—	3.40	—	0.341	—	0.331	—	0.072	—	0.027
鼻甲介	3.11	2.35	0.230	0.495	0.260	0.408	0.075	0.100	0.036	0.058
腺胃	1.51	2.06	0.349	0.418	0.379	0.510	0.246	0.296	0.045	0.099
非腺胃 (前胃)	0.939	1.03	0.114	0.139	0.162	0.170	0.077	0.093	0.013	0.014
小腸	1.04	1.08	0.108	0.100	3.18	2.57	0.148	0.219	0.011	0.016
大腸	1.12	1.29	0.133	0.119	0.125	0.288	0.246	0.384	0.012	0.015
骨髄	5.17	4.90	0.347	0.456	0.174	0.735	0.051	0.098	0.031	0.057

投与後12時間から120時間の血液中のブタクロール(1)および代謝物濃度を図1に示した。この結果、血液中のブタクロール(1)および代謝物は非常にゆっくり排泄されることが示された。

図 1 単回静脈内投与におけるブタクロール代謝物の血液中濃度の経時変化



各群におけるブタクロール(1)及びその代謝物の体内残存率を図2～4に示す。これらの尿・糞中排泄データをシグマーマイナス法により解析した結果(表5～7)、ブタクロール(1)の放射化学的な体外排泄は、1-コンパートメント1次指数モデルに最もよく適合した。半減期は、雄で25.6～28.8時間、雌で28.9～31.3時間であった。雌雄間及び群間に大きな差異は認められなかった。血液中放射能の排泄動態から、明らかにブタクロール(1)及びその代謝物の血球成分との結合によると思われる極めて長い半減期を有する成分が存在することが示された。全血及び全身系のこの緩慢な排泄動態の特性の解明は、5日間の採取期間では十分なデータが得られなかったために不可能であった。

図 2 群1における放射能の体内残存率

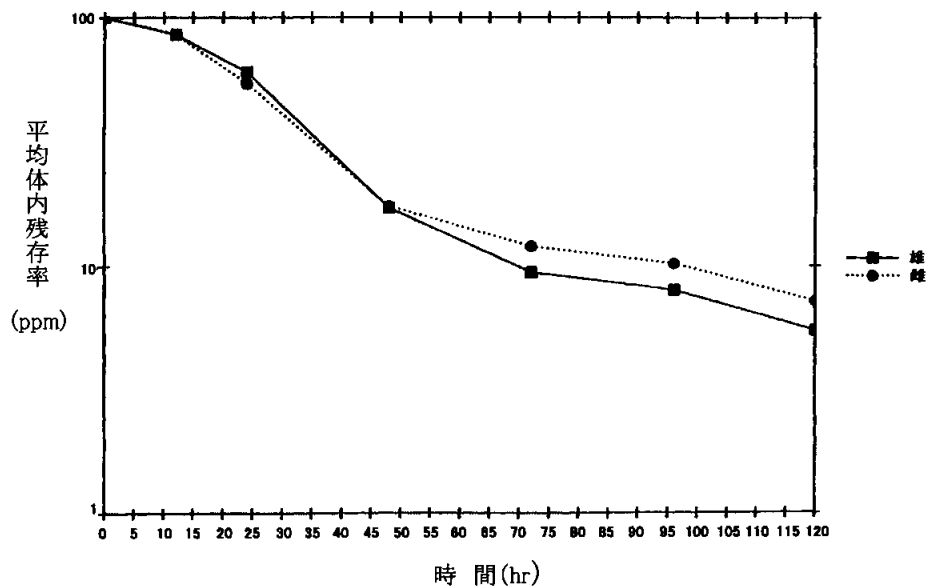


表 5 群1ラットにおける1-コンパートメント薬理動態学的パラメータと半減期

動物番号	薬理動態学的パラメータと半減期(100mg/kg単回静脈内投与) ^{a)}			
	雄		雌	
	k × 10 ⁻² (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	k × 10 ⁻² (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)
001	2.63	26.3	2.80	24.8
002	2.66	26.1	—	—
003	—	—	2.36	29.4
004	2.80	24.8	—	—
005	—	—	2.21	31.4
006	2.77	25.0	2.31	30.0
平均±SEM	2.71 ± 0.04	25.6 ± 0.38	2.42 ± 0.13	28.9 ± 1.4

a) データは1-コンパートメント1次指数に適合した。

図 3 群2における放射能の体内残存率

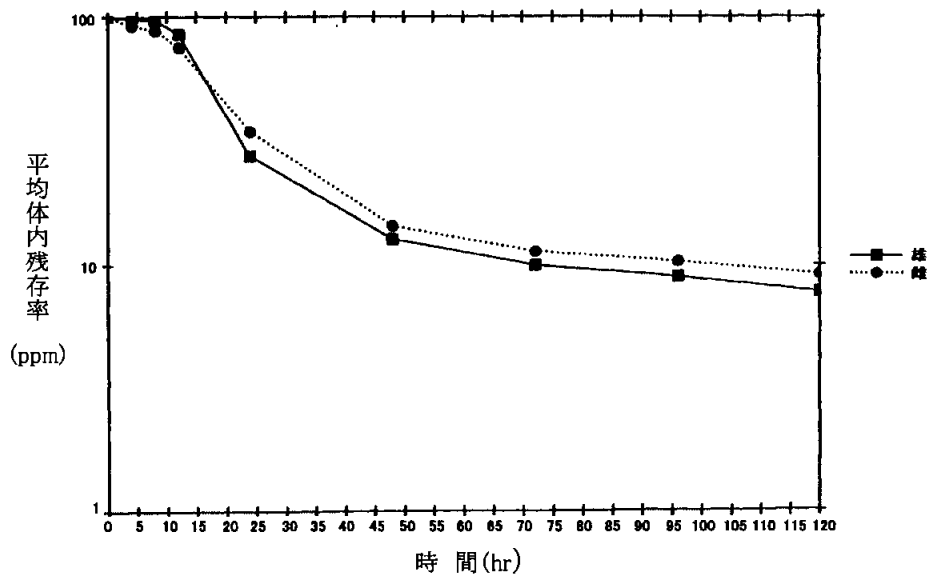


表 6 群2ラットにおける1-コンパートメント薬理動態学的パラメータと半減期

動物番号	薬理動態学的パラメータと半減期(10mg/kg単回静脈内投与) ^{a)}			
	雄		雌	
	k ×10 ⁻² (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	k ×10 ⁻² (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)
001	2.33	29.7	2.70	25.7
002	2.56	27.1	2.05	33.8
003	2.37	29.2	2.17	31.9
004	2.47	28.1	2.12	32.7
005	2.27	30.5	2.12	32.7
006	2.48	27.9	2.23	31.1
平均±SEM	2.41±0.04	28.8±0.52	2.23±0.10	31.3±1.2

a) データは1-コンパートメント1次指数に適合した。

図 4 群3における放射能の体内残存率

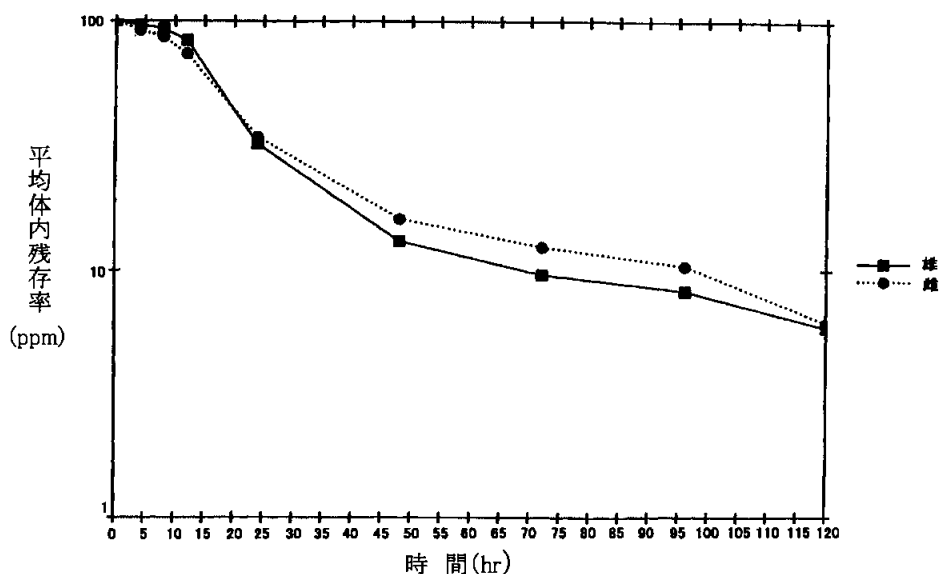


表 7 群3ラットにおける1-コンパートメント薬理動態学的パラメータと半減期

動物番号	薬理動態学的パラメータと半減期 (1mg/kg単回静脈内投与) ^{a)}			
	雄		雌	
	k ×10 ⁻² (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)	k ×10 ⁻² (hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)
001	2.45	28.3	2.24	30.9
002	2.41	28.8	2.47	28.1
003	2.59	26.8	2.47	28.1
004	2.62	26.5	2.59	26.8
005	2.68	25.9	2.45	28.3
006	2.77	25.0	2.15	32.2
平均±SEM	2.59 ± 0.06	26.9 ± 0.59	2.40 ± 0.07	29.1 ± 0.83

a) データは1-コンパートメント1次指数に適合した。

本試験の結果から、1mg/kgから100mg/kgの範囲でブタクロール(1)の単回静脈内投与を行うと薬剤は迅速にラットから体外排泄されることが示された。主要排泄経路は糞中であつたことからブタクロール(1)またはその代謝物は、効率よく胆汁中に排泄されることが示唆された。投与後5日間経過後ラット体内に残留している放射能の組織中濃度を解釈することは、ブタクロール(1)またはその代謝物が血液と高い親和性があるために複雑である。ラットの体重の6.7%が血液の重さであるとすると、群1~3のデータから、雄では投与量の約4.61%、雌では約4.72%の放射能が全血中に存在していたことが示された(表8)。この数字は、臓器、組織、血液およびカーカス中の総含有放射能の投与量に対する比率とよく合致することから、殺処分時にラットの体内に残存していた放射能は、主に血液中に存在していたことが示唆された。

表 8 殺処分時におけるカーカス、組織、血液の放射エネルギーから推定された血液中放射エネルギーの比較

性別	投与群	平均最終体重(g)	血液中放射量 (対投与量%)	殺処分時におけるカーカス、 組織、血液中の放射エネルギー (対投与量%)
雄	群 1	256	3.98	3.20
	群 2	272	5.18	4.29
	群 3	287	4.68	4.37
	平均±SEM		4.61 ± 0.35	3.95 ± 0.38
雌	群 1	180	4.28	3.64
	群 2	192	3.26	5.07
	群 3	211	4.62	4.42
	平均±SEM		4.72 ± 0.29	4.38 ± 0.41

代謝物の同定・定量;

- (1) 尿中代謝物; プールした尿試料の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析により、ブタクロール(1)の代謝パターンが複雑であることが示された。ブタクロール(1)は静脈内投与後広く代謝され、排泄物試料には全くブタクロール(1)自体は検出されなかった。尿中に35種類以上のブタクロール代謝物が含まれていた。その殆んどが少量(投与量の0.2%未満)で存在していたが、8種類の代謝物だけが投与量の1%以上の割合で含まれていた。10種類の尿中代謝物を同定し、1種類の代謝物は、化学的誘導体化、合成標準品との比較及び質量分析法によって詳細に特性を解明した。これらの代謝物の構造を図5に示した。

図 5 プタクロールのラット静脈内投与における代謝物

番号	化学名(一般名、略称等)	構造式
----	--------------	-----

(4)

(6)

(7)

(8)

(10)

(12)

図 5 プタクロールのラット静脈内投与における代謝物 (続き)

番 号	化 学 名 (一般名、略称等)	構 造 式
(15)		
(18)		
(19)		
(22)		
(23)		

投与群間に尿中代謝物の種類とその量に投与用量に比例してわずかであるが、差異が認められた(表8)。また、雌雄間にこれよりも有意な差異が認められた。この差異は、(22)、及び [それぞれ化合物 (15) 及び (4)]の量において特に明白である。及びは、雌の尿中に投与量のそれぞれ5.2%及び1.7%が認められるのに対し、雄では1.2%及び0.0%しか認められなかった。

表 8 ラット尿中代謝物の定量分析結果

代謝物 番号	尿中代謝物(対投与量%) ^{a)}					
	群1 (100 mg/kg単回静脈内投与)		群2 (10 mg/kg単回静脈内投与)		群3 (1 mg/kg単回静脈内投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
(22)	2.21	1.98	2.46	1.38	1.93	1.07
(18)	1.37	0.81	1.84	1.08	1.82	1.02
(23)	1.37	1.33	1.53	1.45	1.32	1.02
(19)	0.64	1.39	0.48	1.07	0.33	0.90
(12)	0.26	1.34	0.24	0.78	0.21	0.63
(15)	1.11	2.91	1.02	5.88	1.44	6.84
(8)	0.14	0.43	0.07	0.28	0.10	0.07
(6)	0.00	0.04	0.00	0.26	0.00	0.16
(7)	0.00	0.05	0.00	0.23	0.00	0.10
(4)	0.02	1.15	0.00	2.35	0.00	1.62
未同定	0.27	0.44	0.44	0.42	0.63	0.56
画分3 ^{b)}	0.01	0.64	1.25	1.28	1.97	1.43
合計	7.40	12.51	9.33	16.46	9.75	15.42

a) 数値は6動物の平均値。

b) 原報告書85頁図3中の画分3。

また、定期的に採取した尿試料をそれぞれ別々に分析することにより、各種の代謝物の生成順序及び動態についての情報を得た(表9)。

表 9 尿中代謝物の経時変化

性別 動物 番号	代謝物 番号	尿中代謝物の経時変化(対投与量%)							
		4hr	8hr	12hr	24hr	48hr	72hr	96hr	120hr
雄 2	(22)	0.054	0.562	0.839	1.132	0.444	0.105	—	—
	(18)	0.000	0.000	0.148	0.824	0.543	0.096	—	—
	(23)	0.000	0.021	0.105	0.749	0.506	0.069	—	—
	(19)	0.005	0.000	0.080	0.275	0.115	0.036	—	—
	(12)	0.000	0.000	0.000	0.083	0.085	0.019	—	—
	(15)	0.042	0.337	0.292	0.250	0.104	0.036	—	—
	(8)	0.000	0.055	0.000	0.000	0.070	0.020	—	—
	未同定	0.015	0.060	0.080	0.125	0.063	0.033	—	—
雄 3	(22)	0.278	0.642	0.363	0.360	0.152	0.120	0.102	—
	(18)	0.064	0.565	0.319	0.295	0.147	0.087	0.068	—
	(23)	0.031	0.639	0.297	0.364	0.182	0.080	0.081	—
	(19)	0.013	0.059	0.164	0.202	0.121	0.051	0.045	—
	(12)	0.021	0.165	0.128	0.209	0.107	0.058	0.041	—
	(15)	0.275	0.365	0.332	0.476	0.287	0.144	0.129	—
	(8)	0.021	0.043	0.049	0.101	0.051	0.015	0.015	—
	未同定	0.031	0.106	0.071	0.094	0.051	0.020	0.016	—
雄 4	(22)	0.411	0.278	0.525	1.497	0.402	0.972	—	—
	(18)	0.000	0.000	0.055	0.947	0.341	0.619	—	—
	(23)	0.000	0.000	0.051	0.957	0.320	0.568	—	—
	(19)	0.000	0.000	0.030	0.294	0.123	0.215	—	—
	(12)	0.030	0.006	0.000	0.142	0.049	0.069	—	—
	(15)	0.195	0.098	0.215	0.474	0.177	0.387	—	—
	(8)	0.020	0.013	0.004	0.047	0.053	0.086	—	—
	未同定	0.024	0.019	0.059	0.180	0.057	0.095	—	—
雌 1	(22)	0.169	0.153	0.074	0.849	0.704	0.052	—	—
	(18)	0.000	0.000	0.000	0.219	0.368	0.039	—	—
	(23)	0.000	0.000	0.000	0.227	1.008	0.094	—	—
	(19)	0.000	0.000	0.000	0.521	0.520	0.052	—	—
	(12)	0.000	0.000	0.000	0.395	0.954	0.106	—	—
	(15)	0.463	0.394	0.282	0.807	0.488	0.081	—	—
	(8)	0.000	0.000	0.000	0.126	0.260	0.032	—	—
	(6)	0.047	0.033	0.013	0.000	0.000	0.000	—	—
	(7)	0.095	0.053	0.026	0.000	0.000	0.000	—	—
	(4)	0.610	0.495	0.189	0.252	0.184	0.036	—	—
未同定	0.022	0.020	0.019	0.160	0.000	0.000	—	—	
雌 2	(22)	0.177	0.134	0.232	0.436	0.222	0.093	0.045	0.068
	(18)	0.000	0.026	0.093	0.225	0.113	0.054	0.023	0.035
	(23)	0.000	0.000	0.161	0.395	0.227	0.091	0.047	0.065
	(19)	0.000	0.057	0.450	0.389	0.177	0.069	0.028	0.030
	(12)	0.000	0.046	0.269	0.505	0.313	0.119	0.047	0.073
	(15)	0.614	0.325	0.419	1.030	0.712	0.318	0.156	0.226
	(8)	0.040	0.028	0.088	0.068	0.082	0.000	0.010	0.021
	(6)	0.043	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	(7)	0.068	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	(4)	0.450	0.103	0.107	0.245	0.163	0.079	0.042	0.052
未同定	0.030	0.025	0.059	0.184	0.050	0.024	0.017	0.036	
雌 3	(22)	0.521	0.315	0.474	0.902	0.372	0.133	—	—
	(18)	0.000	0.000	0.054	0.388	0.267	0.079	—	—
	(23)	0.000	0.000	0.062	0.582	0.561	0.112	—	—
	(19)	0.000	0.000	0.237	0.718	0.326	0.105	—	—
	(12)	0.000	0.000	0.100	0.611	0.548	0.109	—	—
	(15)	1.204	0.764	0.727	0.718	0.554	0.195	—	—
	(8)	0.084	0.027	0.050	0.136	0.072	0.000	—	—
	(6)	0.163	0.047	0.046	0.000	0.000	0.000	—	—
	(7)	0.310	0.065	0.062	0.000	0.000	0.000	—	—
	(4)	1.604	0.567	0.366	0.291	0.150	0.052	—	—
未同定	0.063	0.047	0.112	0.087	0.117	0.043	—	—	

(2) 糞中代謝物;放射能が糞中に投与量の最も多くの割合が含まれており、平均すると雄で59%、雌で47%であった。糞中に投与量の最も多くの割合が排泄された事実は、ブタクロール(1)の代謝、排泄において胆汁分泌また、その結果として腸肝循環が重要な過程であることを示していた。抽出可能な糞中代謝物は複雑で、化学的同定はほとんど不可能であったが、しかし (22)及び (10)の2種の糞中代謝物を同定した。糞中代謝物の高圧電気泳動及び化学分解による特性化により、主に を含んでいることがわかった(抽出可能残留物の~60%)。抽出可能代謝物の約10%は、であった(表10)。糞中放射能のうち約 20~30%が抽出不可能で糞結合代謝物と考えられる。糞代謝物には、雌雄差及び用量による差が認められた。雄の方が雌よりもより 代謝傾向を示し、これは、雄により多く (22)及びフェニル基に付いているエチル基の水酸化が認められる事実から示されるものである。 (10)の生成に用量相関が雌雄ラットで認められた。

表 10 ラット糞中放射能の分布^{a)}

画 分	群1 (100 mg/kg単回静脈内投与)		群2 (10 mg/kg単回静脈内投与)		群3 (1 mg/kg単回静脈内投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
画分	69.5	67.8	60.2	66.0	62.5	62.6
画分	18.92	17.68	23.68	16.00	20.75	16.10
画分	63.91	72.80	61.96	70.52	64.89	73.48
画分	17.17	9.53	14.37	13.48	14.35	10.42
画分	8.7	12.7	8.3	14.3	5.2	7.5
抽出残渣	21.9	19.5	31.5	19.8	32.3	29.9

a) 数値は3動物の平均値。

(3) 組織中代謝物;殺処分時に採材した組織に含まれていた放射能は、合計しても投与量の1%未満にすぎなかった。組織中で最も含有率の高かった肝でも平均で投与量の0.3%しか含まれていなかったため、臓器、組織中の代謝物の同定には至らなかった。

(4) 代謝経路の推定及び投与経路の比較;ブタクロール(1)をラットに静脈内投与した本試験においても、経口投与によるブタクロール(1)の代謝試験(資料12-1)において同定されたのと同じ種類の代謝物(4)、(15)、(18)、(19)、(23)が同定された。これらの共通代謝物は、投与経路に係わりなくブタクロール(1)が同一の主要な経路で代謝されることを示していた。すなわち本試験において確認された代謝物の生成パターンからも、ブタクロール(1)の代謝経路として、

1. 及び による分解作用
2. 、 及び の
3. による の開裂

4. の
が示唆された(図6)。

この他に、経口投与試験では同定されなかったブタクロール(1)の で
生じた数種の微量代謝物(投与量の<1%)及び (22)が同定された。
しかし、これはこれらの代謝物が経口投与試験の排泄物中に存在しなかったことを必ずし
も示唆してはならず、単に、そのような低レベルの代謝物を単離、同定することが困難で
あったことによると考えられる。

静脈内投与試験における糞抽出物のHPLC/RAD分析では糞中でブタクロール(1)の存在
は認められなかった。一方、経口投与による代謝試験(資料12-1)においては糞中に未
変化のブタクロール(1)が検出されており、これは、経口投与後のブタクロール(1)の胃から
の吸収が不完全であることを示している。

静脈内投与による代謝試験においても、胆汁排泄及び腸肝循環は、ブタクロール(1)
の代謝分解において重要な過程であった。

以上のように、この試験ではブタクロール(1)をラットに静脈内投与し、投与経路の違いによる吸収、分布、
代謝、排泄への影響を明らかにした。その結果、投与経路の違いにかかわらず、ブタクロール(1)のラット生体
内における代謝過程は一貫しており、胆汁排泄及び腸肝循環が重要な役割を果たしていた。

図 6 ラット尿中代謝物の推定代謝経路

③アカゲザルにおける単回静脈内投与試験

(資料 12-3)

試験機関

報告書作成年 1984 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %

放射化学的純度 %

化学名;

供試動物:

試験方法:

投与;

表 1 投与方法及び採取試料

結 果: アカゲザルにおいて、 ^{14}C -ブタクロール(1a)を1匹当り0.10及び5.0mg の用量で静脈内注射により投与したが、明らかな毒性徴候はみられなかった。本試験で用いた方法及び機器による投与された放射能の回収率は95.6%となり、排泄物中への回収率は95.2%となった。単回静脈内投与後のサル血液中の ^{14}C -ブタクロール(1a)の時間的变化を表2に示した。この結果、ブタクロールの排泄特性及び動態において、雌雄あるいは用量間に差異は認められなかった。静脈内投与後、全血中からの排除は二段階を経る様式をとり、2-コンパートメント薬物動態モデルに適応した。全血中からの排除についての半減期 $t_{1/2}$ は、13.8時間と推定された。 α フェーズ(分布)及び β フェーズ(消失)の半減期は、それぞれ 3.3時間及び 109.7時間と推定された(表3)。

表 2 単回静脈内投与後の血中濃度の時間的推移

表 3 全血中における2-コンパートメント薬物動態モデルでの半減期

主要な排泄経路は尿中であり、低用量で投与量の56.85%、高用量で59.88%、低用量及び高用量の平均で58.4%が尿中に回収された(表4, 5)。この放射能のうち、81.2%は投与後24時間までに回収され、48時間後までに92.0%が回収された。このデータは1-コンパートメント薬物動態モデルに非常によく適合した。両用量群の動物の尿中にあらわれた放射能から推定された全般的排泄半減期 $t_{1/2}$ は14.6時間であった。

糞中に排泄された放射能は低用量で投与量の39.03%、高用量で34.71%、低用量及び高用量の平均で約37%であった。この放射能のうち投与後24、48、及び72時間までに投与量のそれぞれ49.9%、83.7%及び92.7%が回収された。

表 4 低用量群における単回静脈内投与後の排泄の時間的推移

表 5 高用量群における単回静脈内投与後の排泄の時間的推移

④アカゲザルにおける静脈内投与による代謝試験

(資料 12-4)

試験機関

報告書作成年 1986 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %

放射化学的純度 %

#:

化学的純度 %

同位体標識純度 %

化学名;

供試動物:

試験方法:

投 与;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 投与方法及び採取試料

結 果：
排泄；

表 2 単回静脈内投与後の累積放射能排泄率

表 3 尿中への排泄に基づく薬理動態学的パラメータと半減期^{*)}

代謝物の同定、定量;

図 1 プタクロールのサル静脈内投与における代謝物

番号 化学名(一般名、略称等) 構造式

(2)

(3)

(4)

(5)

(15)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 3 プールした尿試料中の代謝物の分布

表 4 尿中代謝物分布の経時的变化^{a)}

ラットとサルとの代謝比較;ラットとサルでは、ブタクロール(1)の代謝においていくつかの点で大きな違いがあった。

- ・サルの代謝試験における最も多量に存在していた尿中代謝物は、
(2)であったが、この物質はブタクロール(1)投与ラットの尿中には存在しなかった。
一方、ラットにおける静脈内投与試験において尿中代謝物としても最も多く認められた
(22)は、サル尿中ではバックグラウンド以上には検出されなかった。
- ・サルでは、クロマトグラム特性の30～60分の部分に有意な量の尿中代謝物が溶出したが、ラットでは、この部分のクロマトグラム領域には比較的わずかな放射能しかなかった。サルの0～30分のクロマトグラム特性は、ラットのその領域よりも複雑であった。これは、サルの尿にラットの尿より多くの種類の極性の高い代謝物が低濃度で含まれていることを示唆していた。

以上のように、この試験によって得られたサルにおけるブタクロール(1)の代謝に関するデータとこれまでのラットにおける代謝試験の結果を比較すると、ラットとサルの間には、ブタクロール(1)の排泄及び代謝に関し、顕著な種差が認められた。サルにおけるブタクロール(1)の主要な排泄経路は尿中であり、ラットと比較し、尿中代謝物の種類は複雑であった。

⑤Sprague-Dawley系、Fischer系、Long-Evans系ラット及びCD-1系マウスにおける分布及び排泄の比較

(資料 12-5)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1992 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能	mCi/mmole
化学的純度	%
放射化学的純度	%

化学名;

供試動物:

試験方法:

投与;

表 1 投与方法及び採取試料

試料採取及び分析；

オートラジオグラフィーの手順及び評価；

結 果:

表 2 プタクロールの尿、糞中排泄の種間比較

表 3 ラット組織中放射能の種間比較

本試験の目的の1つは、ブタクロール(1)がラット及びマウスの鼻部に局在化する証拠を示すかどうかを明らかにすることである。全身オートラジオグラフィデータにより、投与24時間後にラットの3種の全ての系統で放射能が明らかに鼻部に局在化していることが証明された。ラットの系統間の比較ではF-344系ラットでやや高い局在化が見られ、その他の組織でも同様に他の系統のラットよりも全般的に高いレベルであった。投与5日後において、S-D系及び F-344系ラットの鼻部への局在化は顕著であったが、L-E系ラットでは不明瞭であった。またF-344系ラットでは他の2種の系統よりも依然として組織中放射能レベルが高かった。

ラットに比べてCD-1系マウスでは、いずれの投与用量と調査時点においても鼻部への局在化を示す明白な証拠は認められなかった。

表 4 鼻部組織蓄積性に関する種間比較

以上のように、ブタクロール(1)経口投与後の排泄データにより、ラット、マウスともに糞が主要排泄経路であることが示されたが、排泄パターンには種差が認められた。鼻部への局在化については、マウスには有意な局在化は認められず、ラットとの間には明らかな種差が存在した。

⑥ラットにおける経口投与代謝試験

(資料 12-6)

試験機関

報告書作成年 1998 年

供試標識化合物:

比放射能	Ci/mol
化学的純度	%
放射化学的純度	%

構造式;

*:

比放射能	Ci/mol
化学的純度	%
放射化学的純度	%

#:

化学的純度	%
同位体標識純度	%

化学名;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

供試動物:

試験方法:

投与及び試料採取;

表 1 投与方法及び採取試料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結 果：
吸 収；

表 2 群9ラットにおける投与後72時間の放射能回収率

表 3 群10ラットにおける投与後96時間の放射能回収率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 単回経口投与後の尿、糞中への経時的放射能排泄率

表 5 組織中総放射能及び吸収率

表 6 単回経口投与後の胆汁中への経時的放射能排泄率

表 7 群1における単回経口投与後の血漿及び血球中放射能濃度の経時変化

表 8 群2における単回経口投与後の血漿及び血球中放射能濃度の経時変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 9 群1及び群2ラットにおける2-コンパートメント薬理動態学的パラメータと半減期

分 布；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 10 低用量群における臓器・組織中放射能分布

表 11 低用量群における臓器・組織中放射能濃度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 12 高用量群における臓器・組織中放射能分布

表 13 高用量群における臓器・組織中放射能濃度

排 泄；

図 1 ラットにおけるブタクロールの代謝物一覧

番号	化学名(一般名、略称等)	構造式
(1)		
(4)		
(6)		
(7)		
(10)		
(14)		

図 1 ラットにおけるブタクロールの代謝物一覧(続き)

<u>番号</u>	<u>化学名(一般名、略称等)</u>	<u>構造式</u>
(15)		
(16)		
(18)		
(19)		
(20)		
(22)		
(23)		

図 1 ラットにおけるブタクロールの代謝物一覧(続き)

<u>番号</u>	<u>化学名(一般名、略称等)</u>	<u>構造式</u>
(39)		
(40)		
(41)		
(42)		
(43)		
(44)		

図 1 ラットにおけるブタクロールの代謝物一覧(続き)

<u>番号</u>	<u>化学名(一般名、略称等)</u>	<u>構造式</u>
(45)		
(46)		
(47)		
(48)		
(49)		
(50)		
(51)		

図 1 ラットにおけるブタクロールの代謝物一覧(続き)

<u>番号</u>	<u>化学名(一般名、略称等)</u>	<u>構造式</u>
(52)		
(53)		
(54)		
(55)		
(56)		
(57)		

図 1 ラットにおけるブタクロールの代謝物一覧(続き)

<u>番号</u>	<u>化学名(一般名、略称等)</u>	<u>構造式</u>
(58)		

(59)

(60)

(61)

(62)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 14 ラット胆汁中代謝物の定量分析

表 15 低用量群におけるラット尿中代謝物の定量分析

表 16 高用量群におけるラット尿中代謝物の定量分析

表 17 低用量群におけるラット糞中代謝物の定量分析

表 18 高用量群におけるラット糞中代謝物の定量分析

表 19 低用量群におけるラット肝臓中代謝物の定量分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 20 高用量群におけるラット肝臓中代謝物の定量分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

代謝経路；

(1)胆汁中代謝物を基にした代謝経路；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 2 ラット胆汁中におけるブタクロールの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(2)全体の代謝経路；

以上のように、この試験の結果から推定された主要代謝経路は以前に実施されたラットにおけるブタクロールの代謝試験において推定されていた経路と一貫していた。この試験において重点的に実施した胆汁中代謝物の分析により、ブタクロールのラットにおける代謝の初期段階に対する理解が深まったと考えられる。ブタクロール投与後の組織中分布の経時的変化の分析により、ブタクロール及び代謝物が、吸収された後ラット体内に広範に分布し、経時的に減少することが確認された。組織中放射能の多くは血液に由来し、ラット血液とブタクロールの高い結合性が認められた血液との結合性に関する種間比較を行った試験(資料12-7)の結果とも一貫していた。

この試験の結果は既存のブタクロールのラットにおける代謝試験の結果を補足し、拡充するものであった。この試験から得られたデータは、ラットにおけるブタクロールの薬物動態と代謝運命についての理解を深めるものであり、ラットにおいて認められた毒性所見の意義とブタクロールのヒトに対する安全性を評価する上でも重要であると考えられる。

図 3 ラットにおけるブタクロールの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

⑦ *In Vitro*における血液結合性に関する種間比較

(資料 9-2)

試験機関
報告書作成年 1985年

供試標識化合物:

構造式:

*:
比放射能 mCi/mmole
化学的純度 %

化学名:

供試血液:

試験方法:

結 果:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 30分間インキュベーションにおける血液各画分の放射能分布

表 2 24時間インキュベーションにおける血液各画分の放射能分布

この *In Vitro*における種間比較の結論に基づき、検体と血液の相互作用を確認する上では、ラットはヒトへ外挿のための良いモデルではないと考えられる。ヒトのヘモグロビンは検体に対してラットよりもずっと反応性が低いことが明らかにされた。

2. 植物体内運命に関する試験

① 稲における代謝

(資料 13-1)

試験機関 モンサント・アグリカルチュラル・カンパニー研究部

報告書作成年 1979年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド]の¹²C-非標識物と¹³C / ¹⁴C-標識物の混合物。

構造式;

¹⁴C-標識ブタクロール(1a); を¹⁴C で 標識。

* :¹⁴C標識位置

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %

放射化学的純度 %

¹³C-標識ブタクロール(1b); を¹³C で標識。

:¹³C標識位置

化学的純度 %

同位体標識純度 %

化学名; 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試植物; 水稻 (*Bluebelle* 種)

栽培条件; 温室内のステンレス製容器 (90cm × 60cm × 15cm) にRay土壌を約12cmの深さになるように入れ、これに約6mm間隔で種子を播種し生育させた。

試験方法:

処理方法; 播種3週間後に ¹⁴C/¹³C-ブタクロールをエタノールで希釈した溶液を1.12kg/ha 相当の薬量で土壌処理した。この処理30分後に湛水条件にし、以後必要に応じ注水により湛水条件を保って生育させた。

分析方法; 4ヶ月後に成熟植物体を収穫し、茎葉部と種実部(玄米)に分けて、クロロホルム、水、メタノール/アンモニア、メタノール/酢酸等の溶媒で抽出し、放射能を定量し、陰イオン交換樹脂

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

により分画後、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー質量分析、誘導体化、高圧電気泳動等の方法で代謝物を同定、定性及び定量した。茎葉部、種実部(玄米)それぞれの分析手順を図1、2に示した。

図 1 茎葉部の抽出、単離、同定、及び特性解明の手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 2 種実部(玄米)の抽出、単離、同定、及び特性解明の手順

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結 果:

放射能の吸収分布;収穫時の稲植物体中に検出された放射能は処理量に対し、茎葉部で5.59% (9.87ppm)、種実部(玄米)で0.07% (0.82ppm)であり、可食部である種実部(玄米)への移行性が低いことを示していた。

代謝分解;茎葉部及び種実部(玄米)中の放射能の 72.25%及び42.01%が抽出された。

稲・茎葉部及び種実部(玄米)から抽出された放射能から40種以上の代謝物ピークが検出されたが、大部分は極微量の成分で、同定には至らなかった。同定された9種の代謝物を図3に示す。茎葉部、種実部(玄米)のいずれからも親化合物は検出されなかった。

図 3 プタクロールの稲植物体における代謝物一覧

番 号	化学名(一般名、略称等)	構 造 式
(11)		
(13)		
(19)		
(20)		
(25)		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 3 プタクロールの稲植物体における代謝物一覧(続き)

番号	化学名(一般名、略称等)	構造式
(28)		
(33)		
(34)		
(35)		

茎葉部含有放射能のうちクロロホルムで抽出される脂溶性物質は6.34%にすぎず、大部分(56.09%)は水抽出物中に検出され、メタノール/水酸化アンモニウムでは更に9.84%が抽出された。茎葉部の残留物の構成のまとめを表1に示した。茎葉部のこれらの抽出物を分析することによって9種の代謝物が同定定量された。茎葉部で同定された代謝物中最も含有量の多かったのは (25)で、茎葉部含有放射能の12.14%に相当し、次いで (34) (7.24%)、 (20)(6.11%)、 (19)(4.10%)が多かった(表3)。

表 1 稲茎葉部中の¹⁴C-放射能の分布

画 分	稲茎葉部中の放射能分布		代謝物
	茎葉部中放射能に対する割合(%)	濃度 (ppm)	
抽出画分	72.25	7.13	
クロロホルム抽出画分	6.34	0.63	
C-1	0.13	0.01	未同定*
C-2	0.44	0.04	未同定*
C-3	0.11	0.01	未同定*
C-4	0.16	0.02	代謝物(33)
C-5	0.33	0.03	代謝物(19)
C-6	1.05	0.10	代謝物(20)
C-7	0.91	0.09	代謝物(13)
C-8 ~ C-16	3.25	0.32	未同定 \geq 10成分 ^{a)}
水抽出画分	56.09	5.54	
酸性画分	20.39	2.01	
A-1	8.27	0.81	代謝物(34): 7.24% その他多数の微量成分 ^{a)}
A-2	12.14	1.20	代謝物(25)
非酸性画分	19.37	1.91	
N-1	2.41	0.24	未同定、 糖配合体の可能性 ^{a)}
N-2	2.86	0.28	代謝物(35): 0.81% 未同定 \geq 7成分 ^{a)}
N-3	0.77	0.08	未分析*
N-4	3.66	0.36	代謝物(19)
N-5	2.26	0.22	代謝物(33)
N-6	0.74	0.07	未分析 ^{a)}
N-7	4.92	0.49	代謝物(20)
N-8	0.8	0.08	未分析 ^{a)}
N-9	0.6	0.06	未分析 ^{a)}
N-10	0.04	<0.01	未分析 ^{a)}
N-11	0.05	<0.01	未同定 ^{a)}
N-12	0.11	0.01	代謝物(11)
N-13	0.02	<0.01	未同定 ^{a)}
N-14	0.07	0.01	未同定 ^{a)}
N-15	0.05	<0.01	代謝物(28)
MeOH/NH ₄ OH抽出画分	9.84	0.97	
非酸性画分	5.1	0.50	
MN-1	0.41	0.04	未分析、 多数の微量成分 ^{a)}
MN-2	0.92	0.09	代謝物(35): 0.20%、 他4種未同定 ^{a)}
MN-3	2.1	0.21	代謝物(19): 0.11%、(33): 0.07%、 他未同定 ^{a)}
MN-4	0.9	0.09	未分析 ^{a)}
MN-5	0.27	0.03	代謝物(20): 0.14%
MN-6	0.12	0.01	未分析 ^{a)}
その他	0.38	0.04	未分析 ^{a)}
その他	4.74	0.47	未分析 ^{a)}
残渣画分	27.75	2.74	未分析 ^{a)}
計	100.0	9.87	

a) 茎葉部含有放射能のうち38.23%が未同定であった。その中には多数の少量代謝物(最大でも茎葉部含有放射能の4.74%)が含まれていた。一部についてはその特性を解明した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

種実部(玄米)含有放射能は、わずかで0.82ppmにすぎなかったが、4種の代謝物が同定され、2種の代謝物がクロマトグラフィー上の挙動から推定された。種実部(玄米)の残留物の構成のまとめを表2に示した。

種実部(玄米)で同定された代謝物中最も含有量が多かったのは (20)で種実部(玄米)含有放射能の13.58%に相当し、次いで (19) (5.37%)、(35) (2.18%)が多かった。最も含有量が多かった代謝物(20)及び(19)については、細菌を用いた復帰変異原性試験を実施した結果、陰性の結果が確認されている(資料10-1)。クロロホルム抽出画分は種実部(玄米)含有放射能の3.55%と微量であり、分析は実施しなかったが、茎葉部クロロホルム抽出画分の分析結果から類推すると、代謝物(33)、(20)、及び(13)が含まれることが考えられる。その他の未同定の画分中(最大で、種実部(玄米)含有放射能の4.6%、(0.04ppm)には、複数の微量の成分が含まれていることがクロマトグラムから推定された。

稲茎葉部含有放射能の約34%及び種実部(玄米)含有放射能の約25%を占めるブタクロール由来代謝物を同定することができた。残りの放射能のうち茎葉部含有放射能の約38%及び種実部(玄米)含有放射能の17%には、40種類以上の未同定少量代謝物が含まれていたが、クロマトグラフィー、高圧電気泳動及び加水分解により、()、()、()の誘導体の何れかに特徴づけられることが判明している。

稲茎葉部含有放射能の約28%(2.74ppm)及び種実部(玄米)含有放射能の約58%(0.48ppm)が未抽出であった。これら結合型残留物についてこれ以上の特性説明は実施しなかった。

表 2 稲種実部(玄米)中の¹⁴C-放射能の分布

画 分	稲種実部(玄米)中の放射能分布		代謝物
	種実部(玄米)中放射能に対する割合 (%)	濃 度 (ppm)	
抽出画分	42.01	0.34	
クロロホルム抽出画分	3.55	0.03	未分析 ^{a)}
水抽出画分	33.34	0.03	
酸性画分	3.46	0.03	
GA-1	1.30	0.01	代謝物(34) ^{b)}
GA-2	0.23	<0.01	代謝物(25) ^{b)}
その他	1.93	0.02	未同定 ^{a)}
非酸性画分	30.42	0.25	
GN-1	2.56	0.03	未同定 ≥2成分 ^{a)}
GN-2	0.89	<0.01	未同定 ^{a)}
GN-3	2.18	0.02	代謝物(35)
GN-4	0.63	<0.01	未同定 ^{a)}
GN-5	5.37	0.04	代謝物(19)
GN-6	1.93	0.02	代謝物(33)
GN-7	13.58	0.11	代謝物(20)
GN-8	3.06	0.03	未同定 ≥5成分 ^{a)}
MeOH/NH ₄ OH抽出画分	4.64	0.04	未分析 ^{a)}
MeOH/H ₂ O/AcOH抽出画分	0.48	0.04	未分析 ^{a)}
残渣画分	57.99	0.48	未分析
計	100.0	0.82	

a) 種実部(玄米)含有放射能のうち17.42%が未同定であった。その中には多数の少量代謝物(最大でも種実部(玄米)含有放射能の4.64%)が含まれていた。一部についてはその特性を説明した。

b) 構造の決定は陰イオン交換樹脂カラムからの溶出特性に基づいて行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 3 稻茎葉部及び種実部(玄米)中の同定された代謝物の割合

構 造	茎葉部中放射能 に対する割合 (%)	種実部(玄米)中 放射能に対する 割合 (%)
	0.20	2.18
	4.10	5.37
	2.49	1.93
	6.11	13.58
	0.11	—
	0.91	—
	0.05	—
	7.24	1.30 ^{b)}
	12.14	0.23 ^{b)}
未同定 ^{a)}	38.23	17.42
結合型残留物	27.75	57.99

a) 40種以上の少量代謝物を含む(最大のものは茎葉部放射能の $\leq 4.74\%$ 、種実部(玄米)含有放射能の $\leq 4.64\%$)。一部についてはその特性を解明した。

b) 構造の決定は陰イオン交換樹脂カラムからの溶出特性に基づいて行なった。

同定された代謝物の分布からブタクロールの稲植物体中での代謝過程を推定し、図4に示した。代謝過程の特質について次の4つの結論を得た。

- (1) は容易に離脱する。
- (2) の により 代謝物の生成がおこる。
- (3) は未変化のまま残る。
- (4) は比較的安定で開裂しにくい。

したがって、 と による 、また による の生成が、主要な代謝過程であることが示唆された。植物体において認められたこれらの代謝物は、動物及び土壌で認められたのと同じか、きわめて類似の構造を有していた。

以上のように、ブタクロールは稲植物体中の可食部(玄米)への移行が極めて少なく、また、玄米中において広範な代謝物に分解されることが判明した。玄米中の主要代謝物(20)及び(19)については、毒性試験の結果及び玄米中に占める量が極めて微量であることから、毒性的な懸念はないと判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 4 成熟稲茎葉部におけるブタクロールの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

②稲における代謝

(資料 13-2)

試験機関 PTRLウエスト社

報告書作成年 1998年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド]の¹²C-非標識物と¹³C / ¹⁴C-標識物の混合物。

構造式;

¹⁴C-標識ブタクロール(1a); を¹⁴C で 標識。

*:¹⁴C標識位置

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 7%

放射化学的純度 %

(合成法はP.345 参照)

¹³C-標識ブタクロール(1b); を¹³C で標識。

#:¹³C標識位置

化学名;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試植物:水稻(中粒種M-202/ジャポニカ種)

栽培条件;稲は、スチール製大型試験用ポット[約122×122×46(深さ)cm]で栽培した。カリフォルニア州の稲作地帯から入手した砂壤土を、ポットに約25~30cmの深さに充填した。稲の生育に応じて、稲栽培ポットの水深を約5~15cmで調節した。稲幼苗を、平方フィート(約930cm²)当たり約20本の密度で移植した。幼苗が3葉期になったとき、検体を1.5kg/haの割合で1回田面処理した。この試験は、冬期に実施したので、試験用ポットは温室内に配置した。

試験方法:

処理方法;この試験では、無処理対照区(1ポット)及び検体処理区(2ポット)の2試験区を設けた。

各ポットについて、各散布液をポット当たり223mgの設定施用量になるように調製した。この施用量は、1.5kg/haに相当する。対照区のポットは、無処理とした。各散布液中の¹⁴C-標識ブタクロール量に基づいた実際の検体施用量は、検体処理区のPlot#1及びPlot#2とも、221mg/plotであった。

玄米(籾がらをとった未研磨米)、籾がら(しいな及び籾がら)、稲わら及び根を含む試料を採取した。田面水試料は、検体施用後及び収穫前に採取した。

分析方法；

①抽出法；玄米試料をアセトニトリル／水(1:1, v/v)で数回抽出し、抽出液はC-18SPEカートリッジで前処理をし、HPLC/LSC及びLC/質量分析で代謝物の分離同定を行った。

玄米試料の抽出後の固型物(RES)に水、0.1N塩酸、及び0.1N水酸化ナトリウムの順序で添加し、それぞれ振とうした。最後に残渣を250mL容丸底フラスコに移し、3M塩酸を加えて3時間還流し、酸加水分解を行った。次いで、遠心分離して上清を得た。この上清の一部3点を液体シンチレーション計数器で計数した。

②結合型代謝物の抽出；玄米試料のACN-水抽出後の固形物抽出残渣を以下の方法で抽出した。

i) 緩衝液抽出

固形物抽出残渣を0.05Mリン酸カリウム緩衝液(pH7, 0.005M塩化ナトリウムを含む)に添加後、試料を振とう、遠心分離。

ii) デンプン消化

固形物抽出残渣を0.05Mリン酸カリウム緩衝液(pH7, 0.005M塩化ナトリウムを含む)に添加後、振とう。次に α -アミラーゼを添加し、この試料を湯浴(30℃)上で一夜加温後、濾過。

iii) 蛋白消化

固形物抽出残渣にトリス緩衝液[0.05M, pH7]を添加し、振とう。次いで、プロテアーゼを添加して混合し、この試料を一夜振とう後、濾過。

iv) ペクチン抽出

固形物抽出残渣を0.05M酢酸ナトリウム／0.05M EDTA(1:1, pH4~5)に添加し湯浴(70℃)上で一夜振とう後、濾過。

v) リグニン抽出

固形物抽出残渣に水を添加し、さらに氷酢酸及び塩化ナトリウムを加え、振とう。次いで、湯浴(70℃)で約1時間加温。この操作を3回以上反復。各回とも、1時間加温混合。

vi) ヘミセルロース抽出

上記のリグニン抽出液及びPESに、24%水酸化カリウム水溶液を添加し、次いで、湯浴(25℃)上で一夜加温混合。この試料を遠心分離。

vii) セルロース抽出

ヘミセルロース抽出後の玄米試料のPESに硫酸(72%)を添加し、この試料を湯浴(25℃)上で4時間加温混合。加水分解物を24%水酸化カリウム水溶液で中和し、遠心分離。

リグニン抽出液のジクロロメタン分配

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

リグニン／ヘミセルロース抽出液にジクロロメタン(DCM)を添加し、振とう混合。次いで、遠心分離し、水層とDCM層に分離。この操作を2回以上反復。

図1に、代表的な資料(玄米サブサンプルB)について実施した一連の分析操作を示した。

図 1 玄米サブサンプルBの分析操作

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結 果:

放射能の吸収分布;総残留放射能(TRR)は、根(2.286ppm)が最も高く、次いで、籾がら(1.937ppm)、
籾わら(1.002ppm)及び玄米(0.125ppm)の順であった。このことから、ブタクロールは種実部(玄
米)への移行性は低いことを示した。

またこの試験における施用量(1.5kg)が以前の試験(資料13-1)の施用量(1.12kg/ha)と比較して
やや多かったにもかかわらず、玄米(0.125ppm)及び籾わら(1.002ppm)における総残留放射能は、
以前の試験で認められた量のそれぞれ約10%及び15%に過ぎなかった。以前の試験と今回の試
験との間で生じたこの植物における検体の吸収率の違いは、それぞれの試験で使用した稲の品
種及び栽培条件の違いに起因すると考えられる。新たに実施した試験で使用した稲はジャポニカ
種であり、生育条件は、実際の水田圃場における稲の生育条件により近いものであった。従って、
新たに実施した試験の結果は、日本における実際の稲の生育条件におけるブタクロールの代謝
をより適切に反映するものであると考えられる。

代謝分解;玄米中のTRRのうち0.075ppm(60%)がアセトニトリル/水(1:1、v/v)抽出され、抽出率も
以前の試験における抽出率(42%)に比較し向上した。

玄米の抽出物には多数の低濃度の代謝物(約40~50種類)が確認された。これらの代謝物は極
めて微量であり、0.005ppmを超える量で存在する代謝物はなく、大部分の代謝物は同定、または
特性の解明が不可能な極めて微量の濃度で存在した。同定された代謝物を図2に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 2 プタクロールの玄米における代謝物一覧

<u>番号</u>	<u>化学名(一般名、略称等)</u>	<u>構造式</u>
(11)		
(13)		
(18)		
(19)		
(20)		
(27)		

この試験で同定された代謝物を、以前の試験で確認された代謝物の量とともに、表1に示した。また、この表には、以前の試験では同定されたが、この試験では玄米に認められなかった代謝物も示した。これらの代謝物がこの試験でも玄米中に存在した可能性はあるが、その濃度は同定不可能な極めて微量であったと考えられる。

6種類の主要代謝物が玄米中に同定された。玄米から同定された代謝物の濃度は0.001～0.005ppmの範囲であった。これらの代謝物のうち、(19)及び(20)は、以前の試験で玄米から同定されており、また(11)及び(13)は、稲わら中の代謝物として同定されていた。(27)及び

(18)は、これまでに植物体中では認められていなかったが、それぞれ微生物の代謝物(27)、またはラットの代謝物(18)として同定されており、またこれまでに推定されていた植物体における代謝経路とも一貫していた。

動物代謝との比較では、玄米中の代謝物3種、(20)及び(19)、ならびに(18)は、ラットの代謝物としても同定されている(資料12-6)。玄米中のその他の代謝物は、ラットで同定されているその他の代謝物と構造が極めて類似していた。また、これらの代謝物は、既知のアラクロールの植物もしくは、ラット代謝物とも同一もしくは構造的に近似である。

これらの代謝物のうち、(20)及び(19)は、変異原性試験(資料10-1)において陰性の結果が得られている。自体について変異原性試験は実施されていないが、この代謝物はラット尿中で同定されており、アラクロール投与のラットの尿を用いた変異原性試験の結果¹⁾は、陰性であった。残り3種の代謝物は、個別に実施した変異原性試験もしくは、尿または、胆汁中に存在する代謝物として、尿または胆汁中の変異原性試験で陰性が認められているアラクロールの代謝物に構造的に近似している¹⁾。

このように、この試験で得られた玄米中の代謝物の分析結果は、以前の試験結果(資料13-1)と一貫していた。しかし、以前の試験において玄米中TRRの13.58%を占める高い割合で検出された(20)は、この試験では、玄米中TRRの1.6%に過ぎず、ある特定の代謝物に特に偏りはみられなかった。

表 1 稲茎葉部及び玄米中の代謝物

代謝物 番号	稲茎葉部及び玄米中代謝物の割合					
	資料13-2(1998年)		資料13-1(1971年)			
	玄米中対TRR (%)	玄米中濃度 (ppm)	玄米中対TRR (%)	玄米中濃度 (ppm)	茎葉部中対TRR (%)	茎葉部中濃度 (ppm)
(18)	0.8	0.001	不検出		不検出	
(19)	4.0	0.005	5.37	0.04	4.10	0.4
(20)	1.6	0.002	13.58	0.11	6.11	0.6
(27)	0.8	0.001	不検出		不検出	
(11)	1.6	0.002	不検出		0.11	0.01
(13)	2.4	0.003	不検出		0.91	0.09
(35)	不検出		2.18	0.02	1.01	0.10
(33)	不検出		1.93	0.02	2.49	0.25
(28)	不検出		不検出		0.05	0.005
(34)	不検出		1.3	0.01	7.24	0.71
(25)	不検出		0.23	<0.01	12.14	1.20

玄米中の非抽出性放射能の特性を解明するため、一連の酵素インキュベーション及びその他の分解操作を行い、各種の天然物質と結合している非抽出性放射能の要素を確認した。表2に分解操作により得られた結果を示した。

分解操作で取り出された結合型残留物の量は少なく、緩衝液抽出、デンプン消化、蛋白消化及びペクチン抽出でTRRの1.1、3.1、5.2、1.7%に過ぎなかった。またリグニン及びヘミセルロース抽出物の合計は、TRRの18.1%であった。更にTRRの6.4%が、セルロース抽出により抽出された。TRRの1.6%だけが、抽出残渣に残った。

リグニンに結合している放射能の特性を解明する試みとして、リグニン-ヘミセルロース画分をジクロロメタンで抽出した。リグニン-ヘミセルロース画分中の放射能はTTRの約45%であった。この抽出液のHPLC分析では、放射能は非常に非極性の部位で溶出したが、同定できなかった。このように、かなりの量の放射能が抽出できなかったことから、ブタクロールの分解物が実際にリグニンに取り込まれていることが示唆された。総量として、玄米中のブタクロール由来結合型残留物のおよそ88%が天然物に結合していることが分析で確認された。

表 2 残留型結合物の酵素及び化学分解法分析結果

酵素・化学的分解により取り出された結合型残留物量 (ppm)								
結合型 残留物	緩衝液 抽出	デンプン	蛋白質	ペクチン	リグニン	ヘミ セルロース	セルロース	特性の解明された結合 型残留物の合計
0.049	0.001	0.004	0.006	0.002	0.018	0.004	0.008	0.043 (88%) ^{a)}

a) 特性の解明された結合型残留物の%は、特性の解明された結合型残留物のppm総量(0.043)を結合型残留物のppm総量(0.049)で割り、100をかけて求めた。

以上のように、新たに実施したブタクロールの稲における代謝試験において、ブタクロールが植物体中において、急速かつ広範に分解されることが更に証明された。日本における実際の水田圃場に近いと考えられる栽培条件で実施したこの試験における玄米中の残留放射能濃度は低く、結合型残留物の割合も以前に実施した試験に比べ低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

玄米中に同定された代謝物は、ラットにおいて同定された代謝物と同じか、もしくは構造的に近似であった。ブタクロールの玄米における推定代謝経路を図3に示す。同定された6種類の代謝物は、全て0.005ppm以下で、それ自体もしくは、関連する化合物の試験結果から、変異原性もしくは毒性的な懸念がないことが確認されている。その他、数多くの代謝物(40~50種)が玄米中に存在したが、いずれも0.005ppm以下の濃度であり、毒性的な懸念はないと考えられる。

また、この試験において実施したブタクロールの玄米中結合型残留物の分析は、ブタクロールの分解物が天然物に取り込まれていることを示しており、同じく毒性的な懸念はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 3 プタクロールの玄米における推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

③代謝物の作物残留

1. 分析法の原理及び留意点

ブタクロール及び

代謝物の検出

2. 分析対象化合物

化学名
分子式
分子量
換算係数

3. 残留分析結果

作物名 〈栽培形態〉 〈分析部位〉 年度	剤型 〈有効成分量〉 希釈倍数又は 使用量は使用量 使用方法	試料 調製 場所	使用 回数	経過 日 数	分析結果 〈ppm〉			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					(財)日本食品分析センター		化学分析コンサルタント	
水 稻 (玄 米)	乳剤 〈32%〉	岩手県 農研センター	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	139	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
平成 9年度	500mL/10a 散 布	日 本 植調研	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	118	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水 稻 (稲ワラ)	乳剤 〈32%〉	岩手県 農研センター	0	—	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
			1	139	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
平成 9年度	500mL/10a 散 布	日 本 植調研	0	—	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
			1	118	0.05	0.04	0.10	0.10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

3. 土壌中運命に関する試験

①好氣的湛水土壌中運命試験

(資料 14-5)

試験機関 日産化学工業(株)

[GLP対応]

報告書作成年 2006年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド]の¹⁴C-標識物。

構造式;

¹⁴C-標識ブタクロール(1a); を¹⁴C で均一に標識。

*:¹⁴C標識位置

比放射能…………… MBq/mg

放射化学的純度…………… %以上

化学名;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試土壌:(財)日本植物調節剤研究協会福岡試験地の水田土壌(軽埴土)を使用した。

粒径組成(wt%)				有機炭素含量 (g/kg)	pH(H ₂ O)	陽イオン交換容 量(cmol _c /kg)	リン酸吸収係 数(mg/100g)
粗砂	細砂	シルト	粘土				
15.3	21.9	31.3	31.5	19.6	5.7	17.2	820

方法:

処理液の調製;

処理量の設定根拠;

試験系;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

採取時期;

分析方法;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結果:各サンプル中の分析結果を表1に示した。

表 1 湛水土壤中における放射能分布(原報告書Table 4、8及び9)

画分[記号]	湛水土壤中における放射能分布[処理放射能に対する割合(%)] ^{a)}								
	0日	3日	7日	14日	28日	58日	90日	128日	181日
水相	85.8	1.5	1.0	0.8	0.9	0.5	0.4	0.3	0.5
酢酸エチル画分	85.8	1.3	0.9	- ^{b)}	-	-	-	-	-
ブタクロール(1)	85.7	1.0	0.9	-	-	-	-	-	-
代謝物(9)	<0.1	<0.1	<0.1	-	-	-	-	-	-
代謝物(26)	<0.1	<0.1	<0.1	-	-	-	-	-	-
代謝物(28)	<0.1	<0.1	<0.1	-	-	-	-	-	-
その他	<0.1	0.3	<0.1	-	-	-	-	-	-
水面分	<0.1	0.1	0.1	-	-	-	-	-	-
土壤抽出液	17.0	78.5	69.9	64.6	55.4	50.3	45.8	37.3	37.1
ブタクロール(1)	17.0 (0.170)	76.1 (0.761)	63.8 (0.638)	53.8 (0.538)	39.2 (0.392)	27.2 (0.272)	18.9 (0.189)	13.9 (0.139)	10.8 (0.108)
代謝物(9)	<0.1 (<0.001)	1.6 (0.016)	3.8 (0.038)	6.3 (0.063)	9.7 (0.097)	12.8 (0.128)	16.8 (0.168)	14.5 (0.145)	17.6 (0.176)
代謝物(26)	<0.1 (<0.001)	0.2 (0.002)	1.5 (0.015)	2.9 (0.029)	5.3 (0.053)	7.4 (0.074)	8.1 (0.081)	7.5 (0.075)	6.4 (0.064)
代謝物(28)	<0.1 (<0.001)	<0.1 (<0.001)	0.3 (0.003)	0.7 (0.007)	0.5 (0.005)	1.1 (0.011)	1.3 (0.013)	1.0 (0.010)	1.6 (0.016)
その他	<0.1 (<0.001)	0.5 (0.005)	0.5 (0.005)	1.0 (0.010)	0.8 (0.008)	1.7 (0.017)	0.7 (0.007)	0.4 (0.004)	0.7 (0.007)
土壤残渣	1.3	24.2	34.8	39.8	49.5	50.6	55.4	61.2	59.6
有機トラップ [°]	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
アルカリトラップ [°]	-	0.01	0.03	0.07	0.11	0.16	0.17	0.22	0.25
合計	104.1	104.1	105.7	105.3	105.9	101.5	101.7	99.0	97.5
酢酸エチル画分 + 土壤抽出液									
ブタクロール(1)	102.7	77.1	64.7	53.8	39.2	27.2	18.9	13.9	10.8
代謝物(9)	<0.1	1.7	3.8	6.3	9.7	12.8	16.8	14.5	17.6
代謝物(26)	<0.1	0.2	1.5	2.9	5.3	7.4	8.1	7.5	6.4
代謝物(28)	<0.1	<0.1	0.3	0.7	0.5	1.1	1.3	1.0	1.6
その他	<0.1	0.8	0.5	1.0	0.8	1.7	0.7	0.4	0.7

a) ()内はブタクロール換算土壤中濃度(mg/kg)を示した。

b) [-]は分析せず

分布及び物質収支;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

代謝物；

土壌抽出残渣中放射能の特徴付けの結果を表2に示した。

表 2 土壌抽出残渣中放射能の特徴付け(原報告書Table 6)

ブタクロールの消失回帰直線を図1に示した。

図 1 ブタクロールの消失回帰直線(原報告書Figure 10)

ブタクロールの分解は、回帰直線の相関係数の値から、一次反応としてみなすことが可能であり、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

上記式よりDT50及びDT90を計算した。DT50及びDT90はそれぞれ58.6日、194.7日であった。

ブタクロールの推定代謝経路を以下に示した(原報告書Figure 11)。

ブタクロール(1)は、主に代謝物(9)へ代謝され、他に代謝物(26)及び代謝物(28)へ代謝されることが確認された。また、これらの代謝物は更に へ分解されることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

②好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験

(資料 14-1)

試験機関 モンサント・アグリカルチュラル・プロダクト・カンパニー 研究部
報告書作成年 1978年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド]の¹²C-非標識物と¹³C / ¹⁴C-標識物の混合物。

構造式;

¹⁴C-標識ブタクロール(1c);

を¹⁴C標識。

*: ¹⁴C標識位置

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %

放射化学的純度 %

¹³C-標識ブタクロール(1b);

を¹³Cで標識。

#: ¹³C標識位置

化学的純度 %

化学名; 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試土壌: 試験に使用した土壌の特性を表1に示した。

表 1 使用した土壌の特性

特性 \ 土壌	Ray 土壌	Spinks 土壌
土性	微砂壤土	砂壤土
有機物含量 (%)	1.2	2.4
砂 (%)	4.6	75.1
微砂 (%)	84.2	17.8
粘土 (%)	10.0	4.8
pH	8.1	4.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

試験方法：

A. 好氣的条件；

B. 嫌氣的条件；

結果：結果を表2、表3に示した。

¹⁴C-標識ブタクロールを用い、好氣的条件下と嫌氣的条件下で、二種の土壤(Ray 微砂壤土及びSpinks砂壤土)における代謝分解物を測定した。最低20の土壤代謝物の存在が確認された。うち6代謝物の構造は、GC/MS、HVE、クロマトグラフィーによる比較、合成標準物との比較により、次の通り決定された。

(28)、

(26)、

(30)、

(34)、

(25)、

(32)。他の代謝

及び

物の構造は、生成量が少ないために同定できなかったが、TLC、HVE、GCを適宜用いて、可能な限り単離・特徴づけを行った。ブタクロールは好氣的条件でも嫌氣的条件でも、急速に分解し、大量に蓄積する可能性のある土壤代謝物はないと考察された。

表 2 好気性および嫌気性条件下での放射能分布

処理条件	土壌	処理時間	放射能分布(処理量に対する%)						
			¹⁴ CO ₂	水溶性代謝物	アセトニトリル可溶性代謝物	CH ₃ OH/ NH ₄ OH 可溶性代謝物	土壌結合型残留物	回収率	ブタクロール
好気的 条件	Ray	0週	—	—	100.7	—	0.8	101.5	101.0
		1週	1.0	—	93.5	—	11.9	106.4	87.0
		2週	2.8	—	88.4	—	17.4	108.6	76.0
		4週	8.5	—	41.8	28.4	26.6	105.3	22.0
		6週	14.8	—	27.9	32.6	25.3	100.6	3.0
		10週	24.6	—	21.8	23.3	29.7	99.4	0.3
	Spinks	0週	—	—	95.9	—	1.3	97.2	93.7
		1週	1.4	—	88.4	—	11.0	100.8	80.6
		2週	2.1	—	82.0	8.0	4.4	96.5	72.4
		4週	4.2	—	58.4	18.6	14.7	95.9	30.3
		6週	7.2	—	41.2	30.4	18.7	97.5	18.7
		10週	14.9	—	24.4	30.0	20.7	89.8	8.1
嫌氣的 条件	Ray	0週	—	35.8	48.6	—	2.6	87.0	84.0
		1週	0.04	17.4	54.6	10.7	9.6	92.3	74.0
		2週	0.08	7.6	50.4	6.8	13.4	78.3	53.0
		4週	0.28	6.8	25.7	8.9	49.2	90.9	18.0
		6週	0.48	3.4	15.7	8.2	55.8	83.6	9.0

表 3 放射能の分布及び代謝物の定量

処理条件	土壌	処理時間	放射能の分布及び代謝物の定量(処理量に対する放射能%)								
			抽出可能放射能	ブタクロール	中性化合物	代謝物(30)	未同定代謝物	代謝物(34)	代謝物(25)	代謝物(32)	その他未同定
好気的 条件	Ray	2週	88.0	76.0	12.0	—	—	—	—	—	—
		4週	70.2	22.0	30.4	1.4	4.4	0.7	2.7	7.3	1.1
		6週	60.5	3.0	24.3	2.0	4.8	2.2	16.2	7.8	0.2
		10週	45.1	0.3	21.8	2.2	2.1	—	13.8	4.8	—
	Spinks	2週	90.0	80.6	5.8	0.6	1.3	0.2	0.6	0.9	—
		4週	77.0	72.4	—	—	—	—	—	—	4.6
		6週	71.6	18.0	47.0	—	—	—	—	—	5.6
嫌氣的 条件	Ray	10週	54.4	8.0	30.0	9.4	0.7	—	2.1	3.6	0.6
		2週	57.2	53.0	—	—	—	—	—	—	4.2
		4週	34.6	18.0	13.0	—	—	—	—	—	3.6
		6週	23.9	9.0	13.2	1.3	0.3	—	—	—	0.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

③水田条件下での代謝

(資料 14-3)

試験機関 国立台湾大学(中華民国)
報告書作成年 1978年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(プトキシメチル)アセトアニド](1)
の非標識化合物

構造式;

化学名;

化学的純度;

供試土壌:試験に使用した土壌の特性を表1に示した。

表 1 使用した土壌の特性

試験方法:

(1)

(2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(3)

結 果:

(1)

表 2 滅菌土壌及び非滅菌土壌からのブタクロールの回収

(2)

表 3 ニュートリエント・ブロス中のブタクロールのBacillus属菌による分解

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 4 緩衝液中における数種微生物によるブタクロールの分解

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(3)

表 5 緩衝液中における *Mucor* 属菌によるブタクロールおよび *sec*ブタクロールの消長

分解代謝物を、TLC、GC及び質量分析により標準試料と比較して同定を行った結果(図1)、ブタクロール(1)の土壌中での代謝経路は図2の通りと考察された。主要な代謝経路としてはブタクロール(1)の C_2 により、 C_1 が生成され、それに続いて C_2 (36)が生成される経路あるいは C_1 により、 C_2 (33)が生成され、さらに C_1 (21)に分解される経路が考えられる。この他に可能性のある2つの代謝経路としては、ブタクロールの C_2 が同時に進行して C_1 (27)を生成する経路とブタクロールの C_1 により C_2 (31)を生成する経路があると考察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図1 プタクロール添加(A)および無添加(B)で*M. sifu*を純粋培養した
培地のベンゼン抽出物のガスクロマトグラム

測定条件:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 2 *Mucor sufu*によるブタクロールの分解過程における代謝経路の一部

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

④嫌氣的条件下での代謝(天然水及び底質土)

(資料 14-2)

試験機関

報告書作成年 1979 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 $\mu\text{Ci}/\text{mmole}$

放射化学的純度 %

#:

化学名;

供試土壌:試験に使用した土壌の特性を表1に示した。

表 1 使用した土壌の特性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

供 試 水:

試験方法:

結 果:

表2 嫌気条件下における代謝

ブタクロールは急速に分解し、6日後には供試¹⁴C-放射能の37%になった。
嫌气的条件下で最も主要な代謝物は
(26)と同定された。この代謝物は4週間後に供試放射能の29%を占めたが、10週間後には
22%に減少した。2種の他の微量な代謝物のうち、
として、
(9)(28日で 2.6%)、
(11)(28日で 2.1%)が同定された。
が細菌により
が生成される過程は既知の通りであった。
一方、
代謝物に重要なものは見出されなかった。

以上の結果から、ブタクロールは嫌气的条件下でも急速に分解されることが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

⑤好氣的条件での代謝（微生物分解）

(資料 14-2)

試験機関 モンサント・アグリカルチュラル・プロダクト・カンパニー 研究部
報告書作成年 1979年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 Ci/mmole

放射化学的純度 %

化学名; 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試土壌: 試験に使用した土壌の特性を表1に示した。

表1 使用した土壌の特性

試験方法:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結 果:分析結果を以下の表2に示した。

表 2 好気性土壌中での代謝

滅菌条件下において、 $^{14}\text{CO}_2$ は放出されず、分解物も痕跡程度認められるにすぎなかった。これに対し非滅菌土壌においては著しい分解が認められ、30日間で供試放射能のうちわずか6%が未分解で残った。いずれの条件下でもかなりの量認められた土壌結合型残留物は、分解物が非抽出性物質であるためというよりは、土壌に密に吸着したため生じたと考えられる。ブタクロールのより急速な分解は非滅菌土壌において起こり、土壌微生物が土壌中におけるブタクロールの分解において重要な役割を果たしていることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

4. 水中運命に関する試験

①加水分解運命

(資料 14-1)

試験機関 モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー 研究部
報告書作成年 1978年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニド]の¹²C-非標識物と¹⁴C-標識物の混合物。

構造式;

*:

比放射能	mCi/mmole
化学的純度	%
放射化学的純度	%

化学名;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

試験方法:

結果:4週間後には、pH3、6及び9の緩衝液中の¹⁴C-放射能の98%が塩化メチレンで抽出された。TLCベーターカメラ及びGC/RADにより加水分解生成物は検出できなかった。4週間のインキュベーション後のpH6.0緩衝液の塩化メチレン抽出液中の放射能は、ほぼブタクロールであることがGC/MS分析により確認された。ブタクロールの環境中分解における化学的加水分解は、無視できる程度と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

②加水分解運命

(資料 14-2)

試験機関 モンサント・アグリカルチュラル・プロダクツ・カンパニー研究部
報告書作成年 1979年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニド]の¹²C-非標識物と¹⁴C-標識物の混合物。

構造式;

*:

比放射能 'mCi/mmole

放射化学的純度 %

化学名;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

試験方法:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結 果:結果を表1に示した。

表 1 緩衝溶液中でのブタクロールの安定性

経過 時間	放射能分布(添加量に対する%)								
	pH3			pH6			pH9		
	水溶液相	塩化メチレン抽出物		水溶液相	塩化メチレン抽出物		水溶液相	塩化メチレン抽出物	
		計	ブタクロール		計	ブタクロール		計	ブタクロール
7日	1.7	98.3	89.4	1.6	98.4	95.8	1.4	98.6	92.9
14日	1.7	98.3	91.0	2.0	98.0	93.1	1.7	98.3	92.3
21日	1.2	98.8	86.9	2.2	97.8	93.8	1.3	98.7	91.9
28日	1.8	98.2	87.9	2.5	97.5	94.5	1.6	98.4	90.3

pH6の緩衝液では、28日後でも加水分解生成物は認められなかった。pH3では、ブタクロール88%が回収され、加水分解生成物をGLC/MS分析した結果、

(14)が同定され、少量の

(28)も観察された。pH9では、

ブタクロールが90%回収され、

(28)が加水分解生成物として

同定された。

以上の結果から、ブタクロール5ppm存在下で滅菌水溶液pH3、6、9での加水分解は、水溶性の分解物を全く生じないことが明らかとなった。したがって、加水分解は環境中でブタクロールの重要な分解経路ではないと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

③水中光分解運命試験

(資料14-6)

試験機関 日産化学工業㈱
[GLP対応]
報告書作成年 2005年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド]の¹⁴C-標識物。

構造式;

¹⁴C-標識ブタクロール(1a); ¹⁴C で均一に標識。

*:¹⁴C標識位置

比放射能 MBq/mg
放射化学的純度 %以上

化学名;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試水:

光源:

光強度:

試験方法:

下表に示す処理後時間に試料を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結 果: 滅菌蒸留水及び滅菌自然水中の¹⁴C分布をそれぞれ表1及び表2に示した。

表 1 滅菌蒸留水中におけるブタクロールの分解(原報告書Table 8)

画 分	滅菌蒸留水中の ¹⁴ C 分布[処理放射能に対する割合(%)] ^{a)}									
	照射区							暗所区		
	0日	1日	2日	3日	5日	6日	7日	2日	5日	7日
酢酸エチル画分	102.7 (1.03)	102.5 (1.03)	101.0 (1.01)	101.9 (1.02)	101.2 (1.01)	102.1 (1.02)	96.7 (0.97)	100.2 (1.00)	103.3 (1.03)	103.3 (1.03)
ブタクロール	102.4 (1.02)	101.3 (1.01)	96.9 (0.97)	95.2 (0.95)	87.4 (0.87)	89.0 (0.89)	73.1 (0.73)	99.9 (1.00)	102.8 (1.03)	103.0 (1.03)
代謝物(28)	<0.1 (<0.01)	0.4 (<0.01)	0.8 (0.01)	1.7 (0.02)	2.9 (0.03)	2.6 (0.03)	4.9 (0.05)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)
UK-1	<0.1 (<0.01)	0.1 (<0.01)	0.9 (0.01)	2.1 (0.02)	2.0 (0.02)	2.7 (0.03)	2.6 (0.03)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)
UK-2	0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	0.8 (0.01)	0.9 (0.01)	1.0 (0.01)	1.1 (0.01)	1.3 (0.01)	<0.1 (<0.01)	0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)
その他 ^{b)}	0.2 (<0.01)	0.5 (0.01)	1.6 (0.02)	2.0 (0.02)	7.9 (0.08)	6.7 (0.07)	14.9 (0.15)	0.3 (<0.01)	0.3 (<0.01)	0.3 (<0.01)
水面分	<0.1 (<0.01)	0.1 (<0.01)	0.4 (<0.01)	0.7 (0.01)	1.5 (0.02)	1.4 (0.01)	3.1 (0.03)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)
有機トラップ ^{c)}	—	—	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	—	—	—
アルカリトラップ ^{c)}	—	—	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	0.2 (<0.01)	0.6 (0.01)	—	—	—
合計(回収)	102.7 (1.03)	102.6 (1.03)	101.5 (1.02)	102.6 (1.03)	102.9 (1.03)	103.7 (1.04)	100.4 (1.00)	100.2 (1.00)	103.3 (1.03)	103.3 (1.03)

a) ()内の数値は処理濃度である1mg/Lを基に申請者が濃度(mg/L)を算出した。

b) その他は3%未満である複数の分解物からなる。

c) [—]は 未実施

表 2 滅菌自然水中におけるブタクロールの分解(原報告書Table 9)

画 分	滅菌自然水中の ¹⁴ C 分布[処理放射能に対する割合(%)] ^{a)}									
	照射区							暗所区		
	0日	1日	2日	3日	5日	6日	7日	2日	5日	7日
酢酸エチル画分	100.2 (1.00)	98.7 (0.99)	99.4 (0.99)	97.2 (0.97)	96.9 (0.97)	95.4 (0.95)	92.0 (0.92)	100.0 (1.00)	102.5 (1.03)	100.8 (1.01)
ブタクロール	99.9 (1.00)	97.0 (0.97)	95.2 (0.95)	89.1 (0.89)	88.6 (0.89)	79.5 (0.80)	69.7 (0.70)	99.7 (1.00)	102.3 (1.02)	100.5 (1.01)
代謝物(28)	<0.1 (<0.01)	0.6 (0.01)	0.9 (0.01)	1.1 (0.01)	0.9 (0.01)	2.6 (0.03)	3.6 (0.04)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)
UK-1	<0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	0.8 (0.01)	1.2 (0.01)	1.6 (0.02)	2.2 (0.02)	3.5 (0.04)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)
UK-2	0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	0.3 (<0.01)	0.7 (0.01)	0.4 (<0.01)	1.5 (0.02)	1.4 (0.01)	0.1 (<0.01)	0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)
その他 ^{b)}	0.3 (<0.01)	0.7 (0.01)	2.3 (0.02)	5.0 (0.05)	5.5 (0.06)	9.7 (0.10)	13.8 (0.14)	0.2 (<0.01)	0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)
水面分	<0.1 (<0.01)	0.4 (<0.01)	1.2 (0.01)	2.0 (0.02)	2.2 (0.02)	3.1 (0.03)	4.0 (0.04)	<0.1 (<0.01)	0.1 (<0.01)	0.1 (<0.01)
有機トラップ ^{c)}	—	—	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	<0.1 (<0.01)	—	—	—
アルカリトラップ ^{c)}	—	—	0.1 (<0.01)	0.3 (<0.01)	0.2 (<0.01)	0.4 (<0.01)	0.6 (0.01)	—	—	—
合計(回収)	100.2 (1.00)	99.1 (0.99)	100.7 (1.01)	99.4 (0.99)	99.4 (0.99)	98.9 (0.99)	96.7 (0.97)	100.0 (1.00)	102.6 (1.03)	100.9 (1.01)

a) ()内の数値は処理濃度である1mg/Lを基に申請者が濃度(mg/L)を算出した。

b) その他は3%未満である複数の分解物からなる。

c) [—]は 未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

ブタクロールは光照射時間の経過とともに減少した。処理放射能の10%を超える主要な分解物は検出されなかった。マイナー光分解物として、(28)及び数種類の未知分解物が検出された。照射時間の経過にともない極性分解物及び二酸化炭素が増加した。一方、暗所下でのブタクロールの分解は認められなかった。

ブタクロールの照射区における推定半減期を算出した。以下にブタクロールの消失曲線及び推定半減期を示した。

ブタクロールの滅菌蒸留水中における消失曲線

ブタクロールの滅菌河川水中における消失曲線

推定半減期

化合物名	推定半減期(日)					
	照射区				暗所区	
	実験値		北緯35°春の 太陽光換算値			
	滅菌蒸留水	滅菌河川水	滅菌蒸留水	滅菌河川水	滅菌蒸留水	滅菌河川水
ブタクロール	17.2	15.4	74.1	66.4	—	—

—:計算不可

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

フタクロールの推定分解経路を以下に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

④水中光分解運命試験

(資料 14-1)

試験機関

報告書作成年 1978 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

化学的純度 %

放射化学的純度 %

化学名; 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

試験方法:

結果: 予備試験において、回収率と分解速度の誤差を最少にする条件を調べた結果、ブタクロール濃度が1ppm、通気量が2.5mL/分が適切であった。試験の結果を以下の表1に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 1 プタクロールの光分解

プタクロールは滅菌水中で、極めてゆるやかに光分解する(48時間で9%)。2%アセトン存在下では、プタクロールの光分解半減期は20時間で、約20の光分解生成物が検出された。次の光分解生成物は、GC/MSにより明確に特性を調べられた。すなわち

(28)、

(14)、及び

(26)

であった。いずれの光分解生成物についても微量であり、環境中で特徴的に生成される生成物は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

⑤光分解運命試験

(資料 14-2)

試験機関

報告書作成年 1979年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

¹⁴C-カルボニル標識ブタクロール(1c);カルボニル基の炭素を¹⁴Cで標識。

*:

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %

#:

化学名;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

供 試 土 壤 : 試験に使用した土壌の特性を表1に示した。

表 1 使用した土壌の特性

試 験 方 法:

水中光分解

土壌表面光分解

結 果: 4日間の照射後も、塩化エチレン層にはブタクロールが55%存在し、その他の分解生成物は微量ずつ検出された。一方、水溶液層では多種類の光分解生成物が微量ずつ検出されたが、同定は不可能であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 2 水中光分解

表 3 土壌表面光分解

以上の結果から、光分解はブタクロールの主要な分解過程ではないと考察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

⑥好気的水中運命試験

(資料 14-2)

試験機関

報告書作成年 1979 年

供試標識化合物:

構造式:

*:

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %

#:

化学名; 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試水:

試験方法:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結 果:天然水中における好氣的条件下での分解試験の結果を表1に示す。

表 1 天然水中の好氣的条件下における分解

32日後にブタクロールの95%は未変化のまま回収された。低濃度(2.8%)の(9)が、GLCの保持時間に基づいて、32日後の試料中で同定された。代謝物は供試放射能の2.6%にすぎないので、これ以上同定されなかった。これらの条件下におけるブタクロールの安定性は使用した水中に微生物が極めて低濃度にしか存在しないことによる。これらの実験に基づいて、好氣的湛水条件下での分解はブタクロールの分解過程において重要な経路ではないことが解った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

5. 土壌吸着性試験

①土壌吸着試験

(資料 14-4)

試験機関 (財)日本食品分析センター
報告書作成年 1990年

供試化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド](1)の非
標識化合物

構造式;

検体の純度: (分析用標準品)

化学名;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試土壌:土性の異なる4種の土壌を使用し、それらの土壌の特性を表1に示す。

表 1 使用した土壌の特性

項目	I	II	III	IV
土壌群名	暗色表層 褐色低地			シラス混入 灰褐色
採取場所	北海道 上川農試	新潟 第一試験地	植調 岡山試験地	植調 鹿児島試験地
土性	軽埴土	軽埴土	埴壤土	砂壤土
砂 (%)	44.0	24.4	60.3	71.7
シルト (%)	30.4	44.5	21.3	13.6
粘土 (%)	25.6	31.1	18.4	14.7
有機炭素含有率 (%)	4.67	1.23	2.29	1.75
pH H ₂ O	5.8	6.6	6.4	6.2
KCl	5.4	5.4	5.6	5.5
陽イオン交換容量 (meq/100g)	22.0	21.5	13.9	8.9
りん酸吸収係数	1140	790	530	430
粘土鉱物の種類	モンモリロナイト カオリン鉱物 クォライト	カオリン鉱物 モンモリロナイト	モンモリロナイト カオリン鉱物	ハロイサイト
土壌水分含量 (%)	8.2	2.4	4.0	3.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

試験方法:

結果: 試験の結果を以下の表2に示した。

表 2 プタクロールの土壌吸着試験結果

土壌	No.	1/n ^{a)}	K _F ^{ads a)}	r ^{a)}	OC ^{b)} (%)	K _F ^{ads OC^{c)}}
I	1	0.931	62.1	0.99755	4.67	1330
II	3	0.905	54.5	0.99738	1.23	4429
III	7	0.889	40.5	0.99401	2.29	1769
IV	10	0.895	30.2	0.99850	1.75	1724

a) フロインドリッヒの吸着等温式による定数項と相関係数

b) 土壌中の有機炭素含有率

c) K_F^{ads}を各土壌のOC%で割り、求めた有機炭素吸着係数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

②土壌吸着試験

(資料 14-1)

試験機関 モンサント・アグリカルチュラル・プロダクト・カンパニー 研究部
報告書作成年 1978年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド]の¹²C-非標識物と¹⁴C-標識物の混合物。

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole
化学的純度 %
放射化学的純度 %

化学名 ;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試土壌:土性の異なる4種の土壌を使用し、それらの土壌の特性を表1に示す。

表 1 使用した土壌の特性

特性 \ 土 壌	Ray 土 壌	Drummer 土 壌	Lintonia 土 壌	Spinks 土 壌
土 性	微砂壤土	埴壤土	砂壤土	砂壤土
有機物含量(%)	1.2	3.4	0.6	2.4
砂 (%)	4.6	2.4	86.0	75.1
微 砂 (%)	84.2	68.8	11.0	17.8
粘 土 (%)	10.0	25.3	1.8	4.8
pH	8.1	6.2	6.5	4.7

試験方法:

結 果:試験の結果を表1に示した。

吸着係数は、土壌中有機物含量とよく相関していた。K_F^{ads}値の幅は3.5~20.0で、ブタクロールが土壌移行性の低いものであることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 2 プタクロールの土壌吸着試験結果

土 壤	Co (ppm)	Ce (ppm)	(Co-Ce)/M	K_F^{ads}	OC (%)	$K_F^{ads_{OC^a}}$	1/N
Drummer 土壌	0.1	0.012	0.35	20.0	3.4	588	0.82
	1.0	0.13	3.48				
	10.0	1.96	32.16				
Spinks 土壌	0.1	0.021	0.32	11.8	11.8	492	0.88
	1.0	0.22	3.12				
	10.0	2.76	28.96				
Ray 土壌	0.1	0.036	0.26	5.4	1.2	450	0.91
	1.0	0.41	2.36				
	10.0	4.66	21.36				
Lintonia 土壌	0.1	0.051	0.20	3.2	0.7	457	0.71
	1.0	0.45	2.20				
	10.0	6.39	14.44				

Co : 試験開始時濃度

Ce : 遠心分離後上澄液中濃度

M : 土壌試料、2.5g

K_F^{ads} : フロイドリッヒの吸着係数

OC : 土壌中有機物含量

a) $K_F^{ads_{OC}}$ の値を各土壌中有機物含量(%)で割った値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

③ 土壤吸脱着試験

(資料 14-2)

試験機関 モンサント・アグリカルチュラル・プロダクト・カンパニー 研究部
報告書作成年 1979年

供試標識化合物:ブタクロール[2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(ブトキシメチル)アセトアニリド]の¹²C-非標識物と¹⁴C-標識物の混合物。

構造式:

*:

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %

化学名;2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試土壤:土性の異なる4種の土壤を使用し、それらの土壤の特性を表1に示す。

表 1 使用した土壤の特性

特性 \ 土壤	Ray 土壤	Drummer 土壤	Lintonia 土壤	Spinks 土壤	Cattail 底質土
土性	微砂壤土	埴壤土	砂壤土	砂壤土	—
有機物含量 (%)	1.2	3.4	0.7	2.4	1.7
砂 (%)	4.6	2.4	86.0	75.1	—
微砂 (%)	84.2	68.8	11.0	17.8	—
粘土 (%)	10.0	25.3	1.8	4.8	—
pH	8.1	6.2	6.5	4.7	—
最大容水量 (%)	23.9	28.8	15.6	17.9	—
陽イオン交換容量 (meq/100g)	10.4	24.6	5.1	11.3	—
粒子密度 (g/mL)	1.1	1.1	1.5	1.4	—

試験方法:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結果: 試験の結果を表2に示した。

ブタクロールは、Cattail底質土及びDrumme土壤に非常に強く吸着するが、Spinks、Ray及びLintonia土壤に対しては吸着がやや弱いことが示された。

脱着率は、Lintonia、Ray土壤で高く、Cattail 底質土では低かった。これらの結果は吸着試験の結果と一致している。

以上の結果から、検体は土壤や底質土に非常に強力に吸着し、脱着しにくいことが示された。

表 2 ブタクロールの土壤吸脱着試験結果

土 壤	Co (ppm)	Ce (ppm)	(Co-Ce)V/M	K_F^{ads}	OC (%)	$K_F^{adsoc^a)}$	脱着率 (%)
Cattail 底質土	0.1	0.0279	0.2595				38.9
	1.0	0.269	2.63	9.68	1.7	569.4	38.1
	5.0	1.35	13.14				50.7
	10.0	2.72	26.21				49.2
Drummer 土壤	0.1	0.0246	0.27				36.7
	1.0	0.243	2.73	10.65	3.4	313.2	35.2
	5.0	1.28	13.39				46.2
	10.0	2.56	26.78				46.3
Lintonia 土壤	0.1	0.064	0.13				94.0
	1.0	0.644	1.30	2.02	0.7	288.6	81.6
	5.0	3.24	6.34				87.6
	10.0	6.34	13.18				83.3
Ray 土壤	0.1	0.0515	0.18		1.2		81.6
	1.0	0.512	1.76	3.37		280.8	73.1
	5.0	2.647	8.47				83.0
	10.0	5.14	17.50				82.6
Spinks 土壤	0.1	0.0346	0.24				54.3
	1.0	0.333	2.40	6.56	2.4	273.3	50.3
	5.0	1.80	11.53				60.2
	10.0	3.69	22.72				62.0

Co : 試験開始時濃度

Ce : 遠心分離後上澄液中濃度

V : 上澄液容量、4.5mL

M : 土壤試料、1.25g

K_F^{ads} : フロイントリッヒの吸着係数

OC : 土壤中有機物含量

a) : K_F^{ads} の値と各土壤中有機物含量(%)に基づき、日本モンサント㈱で計算

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

④土壌カラム試験

(資料 14-1)

試験機関

報告書作成年 1978 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能	mCi/mmole
化学的純度	%
放射化学的純度	%

化学名; 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試土壌: 土性の異なる4種の土壌を使用し、それらの土壌の特性を表1に示す。

表 1 使用した土壌の特性

試験方法:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

結 果: 試験の結果を以下の表2に示した。

表 2 プタクロールの土壌カラム浸透移行性

浸透試験の結果は、土壌吸着試験の結果と良く一致し、浸透はLintonia土壌が最高、Drummer土壌が最低であった。プタクロール代謝物の移動性は、Ray 微砂壤土で測定した。プタクロールの溶解度(23ppm)に比較し、代謝物は非常によく水に溶けるので、上述のように、プタクロールを処理したRay 微砂壤土を水で抽出して代謝物を得た。予想通り、カラムに導入した¹⁴Cの71.0%が溶離液中に回収された。したがって、プタクロールは土壌に容易に溶出されないで、土壌の上層に吸着されることが確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

⑤ 土壌カラム試験

(資料 14-2)

試験機関

報告書作成年 1979 年

供試標識化合物:

構造式;

*:

比放射能 mCi/mmole

放射化学的純度 %

化学名; 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(butoxymethyl)acetanilide

供試土壌: 土性の異なる4種の土壌を使用し、それらの土壌の特性を表1に示す。

表1 使用した土壌の特性

試験方法:

結 果:試験の結果を表2に示した。

溶出液中には供試した放射能の25~30%しか認められず、同定の結果、それらは主要な酸性土壌代謝物であった。カラム上部の土壌抽出物中には、10~12%のブタクロールの他に数多くの代謝物が痕跡程度含まれていた。

ブタクロールと既知の土壌代謝物は土壌から容易に溶出されないで、土壌の上層に残っており、土壌結合性残留物も主として土壌の上層に残っていると結論される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

表 2 土壌カラム浸透移行性試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

6. 生物濃縮性試験

(資料 14-7)

試験機関:ABCラボラトリー/モンサントカンパニー

報告書作成年:1978年

被験物質: ^{14}C -標識ブタクロール(放射化学的純度 %)

供試生物:ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)

方法:

試験水供給方法	連続流水式
試験水槽	ガラス製水槽
試験水量	250-500 mL/分
供試開始時	100匹/試験区(暴露開始時)
取込期間	35日間
排泄期間	14日間
試験濃度	0.13 mg/L(名目:0.10 mg/L)
分析回数	試験水及び供試魚:暴露1, 3, 7, 10, 14, 22, 28, 35日後、排泄1, 3, 7, 10, 14日後

結果:

(1) 魚体中の放射能濃度(mg/kg)

試料名	取込期間(日)							
	1	3	7	10	14	21	28	35
可食部	3.2	4.0	2.8	3.9	5.2	4.4	5.6	5.1
非可食部	24	35	22	46	84	28	30	23
全魚体	12	24	10	28	48	13	20	12

全魚体中の放射能濃度は、10-48 mg/kg(平均21 mg/kg)であった。

(2) 試験水中の放射能濃度(mg/L)

名目濃度	取込期間(日)							
	1	3	7	10	14	21	28	35
0.10	0.13	0.12	0.13	0.14	0.12	0.16	0.12	0.14

試験水中の放射能濃度は、0.12-0.16 mg/L(平均0.13 mg/L)であった。

(3) 濃縮係数

試料名	取込期間(日)							
	1	3	7	10	14	21	28	35
可食部	251	33	22	28	43	28	47	36
非可食部	185	292	169	329	700	175	250	164
全魚体	92	200	77	200	400	81	167	86

全魚体の濃縮係数は77-400であり、取込期間1-35日の測定値の平均は162であった。

(4) 観察 供試魚に異常は認められなかった。

(5) 排泄率 可食部、非可食部及び全魚体からの放射能排泄率は、それぞれ30%、92%及び87%であった。

代謝分解のまとめ

動物代謝:

ラットにおけるブタクロールの主要排泄経路は尿及び糞で急速な初期排泄と、それに続くゆっくりした排泄過程が存在した。Sprague-Dawley系、Fischer系、Long-Evans系ラット及びCD-1マウスにおいて、強制経口および静脈内投与におけるブタクロールの主排泄経路は糞であることが示された。排泄パターンには種差が認められ、ラットの系統間ではL-E系ラットの尿には最も低い割合で、そして糞には最も高い割合で排泄された。Sprague-Dawley系における強制経口投与によるCmaxは低用量群で8~11時間、高用量群で32~33時間、半減期(α 相)は低用量群で5.5~5.8時間、高用量群で9.1~12.2時間であり、半減期(β 相)は、低用量群で64.3~101時間、高用量群で79.4~115時間であった。

また、サルにおける静脈内に投与されたブタクロールの約60%が尿中に、残りの約40%は糞中に認められ、主要排泄経路は、尿中であつた。尿中及び糞中への排泄は、それぞれ投与後48~72時間及び72~96時間で実質的に完了した。全血中からの排泄半減期は13.83時間と推定され、尿中排泄における全般的排泄半減期は14.6時間であつた。ラットとサルでは、ブタクロールの排泄及び代謝が極めて異なつていた。

投与24時間後のラットにおけるブタクロール及びその代謝物の組織分布データから、主要な局在化部位は腸内容物であり、肝臓、心臓、肺、脾臓及び腎臓のような血液循環の高い組織であつた。また包皮腺、骨髓、口腔内粘膜、胃内粘膜及び毛包についても多少の局在化が認められた。F-344系ラットではS-D系及びL-E系ラットに比べ、この組織に関連して放射能のレベルがやや高かつた。系統及び2用量間で他には顕著な違いは認められなかつた。臓器・組織の中で、ブタクロールとその代謝物は投与後5日間で3.95~4.38%がカーカス、組織、血液中に存在し、体内に存在する血液量から換算すると4.6~4.7%が血液に存在し、主に血球成分と結合してゐた。これを種間で比較すると、30分のインキュベーションにより、放射能はラットのヘモグロビン画分にはマウスとサルと比較して約4~5倍、ヒトと比較して約10倍であつた。また、24時間インキュベーションした場合は、ラットの可溶性ヘモグロビンには放射能の65~78%が結合してゐたのに対し、マウス、サル及びヒトにおいては、それぞれ13%、17~29%及び10%という結果が得られた。従つて、ラットのヘモグロビンは、ブタクロールに対する反応性において、他の供試動物種に比べ、独特な性質を有する。

全身オートラジオグラフィデータにより、投与24時間後にラットの3種の全ての系統で放射能が明らかに鼻部に局在化していることが証明された。ラットの系統間の比較ではF-344系ラットでやや高い局在化が見られ、その他の組織でも同様に他の系統のラットよりも全般的に高いレベルであつた。ラットに比べてCD-1系マウスでは、いずれの投与用量と調査時点においても鼻部への局在化を示す明白な証拠は認められなかつた。

Sprague-Dawley系ラットにおいて、未変化のブタクロールのほか36種の代謝物を同定、またはその特性を解明した。同定された代謝物の主なものとしては、

- (15) (尿中に4.63%)、
(18) (尿中に5.12~4.60%)、
(55) (胆汁中に5.79~6.68%)、及び
(10) (糞中で4.19%)があつた。その他の主要な代謝物は
(46) (胆汁中で3.94%)、
(23) (尿中に2.60~3.33%)、及び
(4) (胆汁中に2.86~2.09%)があつた。

サル尿中に5種の主要代謝物を同定した。それらは (2)、

- (3)、 (4)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

(5)、 (15)で、そのうち、主要代謝物は (2)であった。
代謝物の生成パターンから、ブタクロールの動物体内における代謝経路として、
による代謝[

]が推定され

た。これに

経路と推定され、ブタクロールは極めて多数の代謝物に急速に代謝
されることが示された。

植物代謝:

稲において、ブタクロールは土壌を介して少量茎葉部に吸収された。さらにごく微量が種実部(総残留放射能の0.07%)に移行するが、可食部である種実部(玄米)への移行性が低いことが示された。

茎葉部で同定された代謝物中最も含有量の高いのは (25)(12.14%)で、次いで
(34)(7.24%)、 (20)(5.97%)、 (19)(4.10%)であった。種実部(玄米)で同
定された代謝物中最も含有量が多かったのは (20)(13.58%)で、次いで

(19)(5.37%)、 (35)(2.18%)であった。種子部中含量が最も多かった
(20)及び (19)については、細菌を用いた復帰変異原性試験を実施した結果、陰性の結
果が確認されている。

植物体中で認められた代謝物は、動物及び土壌で認められた代謝物と同じか、きわめて類似の構造で
あった。これらのことから、ブタクロールの稲植物体中における主要な代謝経路は、動物体内と同様な

と推定された。

土壌中代謝:

ブタクロールは、好氣的土壌中および嫌氣的湛水条件下で埴壤土および底質土中で良く分解され、湛水
条件下でのDT50及びDT90はそれぞれ58.6日、194.7日であった。

湛水条件下で種々の代謝物が同定されたが、そのうちの主な代謝物は

(9)、
(26)、 (11)であった。また、これらの代謝物は更に へ分解さ
れることが示唆された。さらに、好氣的土壌も含めて (25)、 (28)、
(32)、 (34)、 (30)などを含む水溶性の代謝物が同定された。

土壌から単離された微生物(*Mucor*属菌)による主要な代謝経路としてはブタクロール(1)の

により、 (14)が生成され、それに続いて により

(36)が生成される経路あるいは により、

(33)が生成され、さらに
(21)に分解される経路が考えられる。この他に可能性のある2つの代謝経路としては、ブタクロールの

(27)を生成する経路と

(31)を生成する経

路があると考察された。

環境中運命:

ブタクロールは土壌、特に有機物含有量の高い土壌および底質土に強く吸着され、浸透移行性が非常に低いことが示された。また、ブタクロールは化学的加水分解をほとんど受けないが、水中でわずかに光分解を受け、その推定半減期(カッコ内は太陽光換算)は、蒸留水 17.2(74.1)日で、河川水 15.4(66.4)日であった。主分解生成物は (28) (7日で蒸留水では4.9%、河川水では3.6%)であった。他に処理放射能の10%を超える主要な分解物は検出されなかった。

したがってブタクロールは、環境中で拡散せず土壌にとどまるものの、急速な微生物分解を受けるため蓄積性をもたないことが示された。また、魚体内への蓄積性も低いことが確認された。

まとめ:

以上のことから、ブタクロールは動物体内で
により急速に代謝され、特に霊長類では 代謝物として急速に尿中に排泄された。植物体中及び土壌中においても容易に代謝分解を受けることが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

参考資料

マーシェット粒剤5による散布者暴露試験

(資料15-1)

試験機関

報告書作成年 1985年








供試標識化合物:

試験方法:

結果: 散布者の12時間コンポジット尿試料の分析の結果、薬剤散布により体内に取り込まれたブタクロールは、検出下限値0.005ppmで散布後36時間以内に全て排泄された。

体内暴露量は、散布後48時間までの尿中代謝物排泄量と別途に行なったサル尿中へのブタクロール排泄率試験から推定した。代謝物排泄量は、尿中濃度が不検出の場合は、その検出下限値を用いて算出した。その結果、マーシェット粒剤5散布による体内暴露推定量は、0.77-2.70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/kg有効成分散布量であった。しかし尿中代謝物濃度の測定値がほとんど不検出であり、尿中代謝物排泄量をその検出下限値を用いて算出しているため、体内暴露推定量は実際の体内暴露量よりかなり高い推定量となっているが、この得られた体内暴露推定量は、どの散布区においても極めて低いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

[]	推定中間体	M: サル
	動物体内 (主要経路)	
	動物体内	
	植物体内	
	土壌中	
	微生物	
	底土中	
	水中	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

図 I ブタクロール動物、植物、土壌での代謝分解

ブタクロールの動物、植物、土壌及び土壌微生物における代謝分解生成物		代謝分解生成物													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
動物															
植物															
土壌															
土壌微生物 ⁶⁾															
環境中															

ブタクロールの動物、植物、土壌及び土壌微生物における代謝分解生成物 (続き)
代謝分解生成物

	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
動物											
植物											
土壌											
土壌微生物 ⁶⁾											
環境中											

ブタクロールの動物、植物、土壌及び土壌微生物における代謝分解生成物 代謝分解生成物		23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
動物												
植物												
土壌												
土壌微生物 ⁶⁾												
環境中												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

ブタクロールの動物、植物、土壌及び土壌微生物における代謝分解生成物
 代謝分解生成物

動物	44																			
	43																			
	42																			
	41																			
	40																			
	39																			
	38																			
	37																			
	36																			
	35																			
植物	34																			
土壌																				
土壌微生物 ⁶⁾																				
環境中																				

ブタクロールの動物、植物、土壌及び土壌微生物における代謝分解生成物
代謝分解生成物

動物	55																			
	54																			
	53																			
	52																			
	51																			
植物	50																			
	49																			
	48																			
	47																			
	46																			
土壌	45																			
土壌微生物 ⁶⁾																				
環境中																				

ブタクロールの動物、植物、土壌及び土壌微生物における代謝分解生成物
代謝分解生成物

	56	57	58	59	60	61	62	63	未同定	CO2	BOUND	回収率
動物												
植物												
土												
壌												
土壌微生物 ⁶⁾												
環境中												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本モンサント株式会社にある。

[附] プラグロールの開発年表